

Laia Rodríguez Cabré
Mercè Roig Mayor

**ESTUDI RETROSPECTIU DE POSSIBLES FACTORS DE
RISC PEL DESENVOLUPAMENT DE NEFROCALCINOSI
EN NOUNATS PRETERME**

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per la Dra. Ester Parada Ricart i la Dra. Mar Albújar Font
Grau de Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Tarragona
2024

ÍNDEX

1. ABSTRACT	3
<hr/>	
2. RESUM	4
<hr/>	
3. INTRODUCCIÓ	5
3.1. Definició de nefrocalcinosi	5
3.2. Diagnòstic de nefrocalcinosi	5
3.3. Factors de risc	7
3.4. Clínica	10
3.5. Tractament	10
3.6. Pronòstic	10
<hr/>	
4. HIPÒTESI I OBJECTIUS	11
4.1. Hipòtesi principal	11
4.2. Hipòtesi secundària	11
4.3. Objectiu principal	11
4.4. Objectiu principal	11
<hr/>	
5. MATERIAL I METODEDES	11
<hr/>	
6. RESULTATS	14
6.1. Dades clíniques i demogràfiques poblacionals	15
6.2. Comparació de les dades demogràfiques i clíniques segons la presència o absència de nefrocalcinosi en la població estudiada (n = 38)	17
<hr/>	
7. DISCUSSIÓ	22
<hr/>	
8. CONCLUSIONS	26
<hr/>	
9. BIBLIOGRAFIA	27
<hr/>	
10. ANNEX	29

1. ABSTRACT

Background: Nephrocalcinosis consists in the deposition of calcium salts in the renal parenchyma, which can be originated by tubulopathy. Although this can also occur in premature infants without known tubulopathy. Nephrocalcinosis is diagnosed by renal ultrasound, in which we can observe calcifications with linear, dense, or punctiform morphology located in the medullary and/or cortical areas. According to recent studies, the prevalence of the disease varies between 6% and 60% in preterm newborn populations, posing a high short-term risk of renal lithiasis and a potential long-term risk of renal dysfunction or impaired kidney growth.

Objective: To determine the incidence and analyze the risk factors associated with the occurrence of nephrocalcinosis at the Neonatal ICU in Joan XXIII Hospital. The risk factors studied include gestational age, birth weight, use of surfactant, invasive mechanical ventilation, parenteral nutrition, postnatal corticosteroids, ibuprofen, furosemide, ampicillin, gentamicin, vancomycin, methylxanthines, and the levels of calcemia, phosphatemia, vitamin D, alkaline phosphatase, creatinine, urinary calcium, and the calcium/creatinine ratio during the first and second months of life.

Methods: A retrospective cohort study of premature infants <32 weeks of gestational age and/or <1500g, admitted to HJ23 from January 1, 2022, to December 31, 2023, for whom renal and/or abdominal ultrasound results are available during their hospital stay.

Results: A cohort of 38 newborns was studied. Six newborns (15.8%) were diagnosed with nephrocalcinosis, resulting in an incidence of 7.8 cases/year/100 births <32 weeks gestational age and/or <1500g. The use of mechanical ventilation and surfactant was more frequent in individuals with NC, suggesting a possible association between the severity of respiratory illnesses and the occurrence of nephrocalcinosis, although not statistically significant. Ampicillin and gentamicin were more frequently used during the hospitalization of individuals with NC, indicating a potential relationship between the presence of more severe infections and the development of the disease, despite the lack of statistical significance. Methylxanthines, ibuprofen, vancomycin, and corticosteroids were not significant risk factors for the occurrence of the disease. Elevated calcium/creatinine ratio and calcemia in the first and second months of life were significant risk factors for the development of NC. Elevated calciuria in the second month of life also posed a significant risk factor. Therefore, monitoring analytical values and performing renal ultrasound in patients susceptible to developing nephrocalcinosis is necessary.

Keywords: Nephrocalcinosis, calcemia, calcium/creatinine ratio, urine calcium, risk factors.

2. RESUM

La nefrocalcinosi (NC) és el dipòsit de sals de calci en el parènquima renal. Pot ser degut a una tubulopatia però també es pot presentar en nadons prematurs sense tubulopatia coneguda. Es diagnostica mitjançant ecografia renal, en què s'identifiquen calcificacions de morfologia lineal, denses o puntiformes localitzades en la zona medul·lar i/o cortical. Segons estudis recents, la prevalença de la malaltia varia entre el 6% i el 60% en les poblacions de nounats preterme, suposant en aquests un risc elevat a curt termini de litiasis renal i un possible risc a llarg termini de disfunció renal o alteració en el creixement dels ronyons.

Objectiu: Determinar la incidència i analitzar els factors de risc associats amb l'aparició de nefrocalcinosi a la UCIN de l'HJ23. S'estudien com a factors de risc: edat gestacional, pes al néixer, ús de surfactant, ventilació mecànica invasiva, nutrició parenteral, corticoides postnatsals, ibuprofèn, furosemida, ampicil·lina, gentamicina, vancomicina, metilxantines i els valors del primer i segon mes de vida de calcèmia, fosfatèmia, vitamina D, fosfatasa alcalina, creatinina, calci en orina i index calci/creatinina.

Mètodes: Estudi de cohorts retrospectiu, dels nadons prematurs de < 32 SG i/o < 1500g, ingressats a l'hospital Joan XXIII en el període des de l'1 de gener de 2022 al 31 de desembre de 2023 en els que es disposa de resultat d'ecografia renal i/o abdominal durant l'ingrés

Resultats: S'estudia una cohort de 38 nounats. 6 nounats (15,8%) són diagnosticats amb nefrocalcinosi, resultant en una incidència de 7,8 casos/any/100 nascuts <32SG i/o <1500g. L'ús de ventilació mecànica i surfactant és més freqüent en els individus amb NC i, tot i no ser significatiu, suggereix una possible associació entre la gravetat de les malalties respiratòries i l'aparició de nefrocalcinosi. L'ampicil·lina i la gentamicina són més utilitzades durant l'ingrés dels individus amb NC i, tot i que la diferència no és significativa, aquesta ens orienta cap a una relació entre la presència d'infeccions més greus i l'aparició de la malaltia. Les metilxantines, l'ibuprofèn, la vancomicina i els corticoides no han esdevingut factors de risc significatius en l'aparició de la malaltia.

Un índex calci/creatinina i una calcèmia elevats el primer i segon mes de vida del nounat són bons predictors per a l'aparició de NC ja que han estat factors de risc estadísticament significatius. Una calciúria elevada el segon mes de vida també suposa un factor de risc significatiu. Per tant, és necessària la monitorització dels valors analítics i la realització d'una ecografia renal en els pacients susceptibles a desenvolupar NC.

Paraules clau: Nefrocalcinosi, calcèmia, quocient calci/creatinina, calci en orina, factors de risc.

3. INTRODUCCIÓ

3.1. Definició de nefrocalcinosi

La nefrocalcinosi és el dipòsit de sals de calci (oxalat o fosfat càlcic) en el parènquima renal (a diferència de la litiasi on el dipòsit es produeix a nivell de la via urinària).

En un 95% dels casos aquest dipòsit es produeix en l'epiteli tubular i en un 5% en interstici renal. La nefrocalcinosi es pot trobar en pacients amb tubulopaties (per exemple, en la síndrome de Bartter neonatal o la malaltia de Dent), com a conseqüència de l'ús de fàrmacs (intoxicació per vitamina D o l'ús de sals de fosfat) o alteracions endocrinològiques (hiperparatiroidisme). Tanmateix, també es pot presentar en pacients prematurs sense patologia renal ni endocrinològica [1].

Pel que fa a la incidència d'aquesta malaltia en prematurs (NNPT), no existeixen dades uniformes, els estudis reporten des d'un 6% fins a un 64% de prevalença en poblacions de NNPT de menys de 1500g [2].

L'etiopatogènia, és multifactorial: la immaduresa renal (la nefrogènesi no es completa fins a les 34-36 setmanes de gestació), juntament amb el desequilibri entre els factors productors de càlculs renals (augment de l'excreció urinària de calci, oxalat i àcid úric) que predominen sobre els factors inhibidors d'aquests càlculs (disminució de l'excreció urinària de citrat i magnesi), i la baixa taxa de filtració glomerular pròpia dels prematurs (que resulta en un flux baix de líquid dins la llum tubular), afavoreixen la formació i l'agregació de cristalls en el parènquima renal [3].

Tot i això, els factors causants d'aquest desequilibri encara no són coneguts. Estudis recents suggereixen que seria necessari que l'epiteli tubular expressés certes molècules que facilitessin l'adherència dels cristalls, i que així es pogués iniciar el procés de cristallització. Aquestes molècules no s'expressen en els epitelis sans, sinó que ho fan en els que presenten característiques alterades, com poden ser els danyats o els que es troben en procés de desenvolupament, com en els nounats preterme. A més, en el prematur hi ha una major proporció de nefrones més profundes, amb nanses de Henle més llargues i un flux urinari enlentit i una major eliminació de certs factors litogènics, factors que afavoreixen la formació i sedimentació de cristalls [2].

3.2. Diagnòstic de nefrocalcinosi

En el diagnòstic de nefrocalcinosi, la prova gold standard és la demostració histològica de cristalls de calci en el parènquima renal [2]. Aquests es localitzen amb major freqüència a la zona medul·lar, amb una incidència menor a la zona cortical [5].

La calcificació afecta els túbuls nefròtics de manera més marcada, generant dipòsits de calci a nivell de les membranes basals de la porció ascendent de la nansa de Henle, túbul contornejat distal i conductes col·lectors. També es poden visualitzar dipòsits càlcics en les cèl·lules epitelials dels túbuls i a nivell de la llum.

Menys freqüentment s'observa una marcada atròfia tubular. També han estat descrits dipòsits de calci en l'interstici renal, preferentment en les zones adjacents als túbuls afectats. Els vasos, poden presentar calcificació de la seva capa mitja, encara que rarament s'observa disminució de la llum vascular. Finalment, en els glomèruls s'observa calcificació de la càpsula de Bowman i inclús dipòsits de calci en glomèruls esclerosats [5].

L'ecografia renal és la prova d'elecció en la pràctica clínica, tant per al diagnòstic de la nefrocalcinosi, com per al seguiment de la malaltia, ja que presenta una àmplia disponibilitat, no utilitza radiacions ionitzants (a diferència d'altres proves d'imatge com el TAC o la radiografia simple) i no requereix de la realització d'una biòpsia renal [2] [4]. A més, en nounats i lactants l'estudi ecogràfic presenta un altre avantatge, ja que l'ús de transductors lineals d'alta freqüència (de fins a 17 MHz) permet obtenir imatges molt detallades de les piràmides renals i les seves característiques, detectant canvis en la seva ecogenicitat.

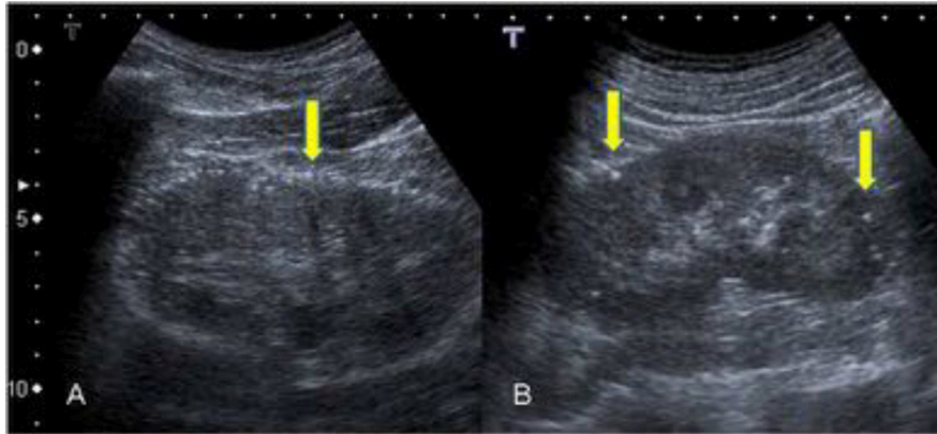
El diagnòstic ecogràfic presenta dos patrons, el medul·lar i el cortical, en funció d'on es dipositen les calcificacions.

En la nefrocalcinosi medul·lar, els dipòsits de calci es troben confinats a les piràmides renals, generalment a la papil·la renal. Inicialment es veuen halos hiperecogènics sense ombra acústica posterior que rodegen les piràmides medul·lars o bé un augment difús de la ecogenicitat medul·lar. En fases més avançades, existeixen calcificacions de morfologia lineal, denses o puntiformes localitzades a la zona medul·lar, les quals poden acompanyar-se d'ombra acústica posterior [imatge 1].



Imatge 1: Nefrocalcinosi medul·lar. Les calcificacions es mostren com imatges puntiformes hiperecogèniques amb ombra acústica posterior [4].

En la nefrocalcinosi cortical, s'observen calcificacions lineals o puntiformes que es corresponen amb imatges hiperecogèniques corticals que poden associar ombra acústica posterior [imatge 2]. En ocasions s'observa una calcificació que dibuixa el contorn del còrtex renal i provoca una aparença en rail de tramvia [4].



Imatge 2: Nefrocalcinosi cortical. Múltiples imatges puntiformes hiperecogèniques de localització subcapsular, amb sombra acústica posterior (A) i sense sombra acústica posterior (B) [4].

Quant a les troballes de laboratori, l'anàlisi d'orina pot ser normal, però podem trobar proteïnúria i en ocasions un augment de l'excreció de calci, fosfat i/o oxalat [3].

Per últim, s'ha de descartar l'existència de patologies concomitants que puguin ser les causants de la nefrocalcinosi, tot i que són molt infreqüents, aquestes són l'acidosis renal tubular distal, el síndrome de Bartter neonatal, les situacions de malabsorció, l'hiperparatiroidisme primari neonatal i el síndrome de Williams [2].

3.3. Factors de risc

El procés de nefrogènesi finalitza entre les 34 i 36 setmanes de gestació, per tant, els nounats prematurs presenten una immaduresa tubular renal. En aquests ronyons en desenvolupament existeix una proliferació contínua de cèl·lules de l'epiteli renal dins del túbul renal. Es creu que aquestes cèl·lules són més susceptibles a la formació i l'agregació de cristalls [3], això explica l'increment d'incidència de nefrocalcinosi en prematurs amb una edat gestacional inferior a les 32 setmanes de gestació.

A més, els prematurs amb un pes al néixer inferior a 1500 grams presenten un increment de l'excreció d' HCO_3 degut a una reabsorció d' HCO_3 disminuïda, lo que es tradueix en una orina amb pH alcalí, fet que facilita la precipitació de fosfat de calci.

El coneixement d'aquestes relacions, són el motiu pel que una edat gestacional inferior a 32 setmanes i un pes al néixer inferior a 1500g seran factors d'inclusió en aquest estudi.

S'observa que el quocient calci/creatinina és major en nounats prematurs que en nounats a terme. A més, els nounats preterme presenten una taxa de filtració glomerular inferior, que implica un baix cabal de fluid en l'interior del lumen tubular, fet que promou l'agregació i formació de cristalls [3].

L'administració de certs tractaments mèdics postnatsals pot produir hipercalciúria i estar relacionats amb l'etiopatogènia de la nefrocalcinosi. Els diürètics de nansa són un d'aquests tractaments, la més freqüentment relacionada és la furosemida, que incrementa l'excreció de sodi, potassi, calci i magnesi a través del bloqueig del sistema de transport de sodi, potassi i clor a nivell de la branca ascendent de la nansa de Henle. Aquesta hipercalciúria produïda per furosemida, pot allargar-se en el temps si s'administra en nadons prematurs, atès que presenten un aclariment plasmàtic més lent del diürètic. A més, a causa de la lleu activitat inhibidora de l'anhidrasa carbònica de la furosemida, existeix una disminució de la reabsorció proximal de fosfat i per tant, un increment de l'excreció urinària de fosfat. Tots aquests factors són els que fan que la nefrocalcinosi sigui una probable complicació de la teràpia amb furosemida.

Altres fàrmacs representen un possible factor de risc per al desenvolupament d'hipercalciúria i nefrocalcinosi, com els glucocorticoides i les metilxantines (cafeïna i teofilina). Els glucocorticoides a dosis altes, poden desequilibrar el metabolisme del calci (formació i resorció òssia), induint osteopènia i hipercalciúria. Les metilxantines poden incrementar la diüresi i la natriüresi, provocant hipercalciúria.

Cal destacar que s'ha observat una relació entre la nefrocalcinosi i la suplementació perllongada amb oxigen, la ventilació assistida, l'administració de surfactant, la presència de displàsia pulmonar i la infecció neonatal. Aquesta relació pot ser directa o indirecta, atès que aquestes variables sovint es correlacionen amb l'ús de glucocorticoides i furosemida en la pràctica clínica.

Algunes situacions clíniques poden desencadenar hipercalciúria, com ara l'acidosi respiratòria i/o metabòlica, situació en què a través de l'amortiment ossi de l'increment d'àcid es produeix l'alliberament de calci i fosfat ossis i com a resultat un increment del calci urinari. A més, aquesta situació s'associa amb un descens del pH urinari i amb hipocitratúria, la qual pot afavorir la precipitació de sals de calci.

L'increment de la ingesta de calci i vitamina D en nadons prematurs pot afavorir la nefrocalcinosi [6]. En els prematurs, la ingesta de calci (100-160 mg/kg per dia) i de vitamina D (800 a 1000 UI) és elevada, atès que s'administra per prevenir la osteopènia del prematur. La suplementació de vitamina D pot ocasionar hipercalcèmia per un

increment de l'absorció del calci ingerit i un augment de la reabsorció òssia, provocant, al seu torn, hipercalciúria.

La hipercalcèmia indueix la supressió de l'alliberació de PTH, resultant en un increment de l'excreció de calci en orina i una reducció de l'excreció de fosfat. [6]

La hipofosfatèmia pot donar lloc a un increment de l'absorció intestinal de fòsfor per efecte del calcitriol, un increment de la reabsorció de fòsfor en els túbuls proximals i de l'absorció de calci i fòsfor ossi, així com un augment dels nivells de 1,25(OH)₂-vitamina D₃, que es tradueix en un increment del calci sèric i per tant, una supressió de l'alliberació de PTH, i en conseqüència un increment de l'excreció de calci i una reducció de l'excreció de fosfat en orina. [6]

La hiperfosfatèmia desencadena un hiperparatiroidisme secundari que donarà lloc a un increment de la resorció òssia de calci amb la conseqüent aparició d'hipercalciúria.

Atès que la nefrocalcinosi pot produir-se per precipitats d'oxalat de calci, es considera la hiperoxalúria com un possible factor de risc per al desenvolupament de la malaltia [6], per la qual cosa que s'estudiaran les circumstàncies que poden ocasionar un increment de l'excreció urinària d'oxalat.

La nutrició parenteral perllongada pot ser un factor de risc en la patogènesi de la nefrocalcinosi, donat que incrementa el quocient calci/creatinina en nounats preterme. A més, en alguns estudis, s'ha vist un increment de l'excreció urinària d'oxalat associat a la presència d'àcid ascòrbic i glicina en aquesta preparació. [3]

Així doncs, la llet de fórmula artificial també constitueix un possible factor de risc en els nadons prematurs, atès que s'ha observat una major excreció d'oxalat en orina en aquests nadons que en els alimentats amb llet materna, això és degut a una major concentració d'àcid ascòrbic en la llet de fórmula.

A més, els nounats alimentats amb llet materna presenten una millor absorció d'àcids grassos que aquells que prenen llet de fórmula, la qual cosa es traduirà amb una major concentració de greix a nivell intestinal en els nounats alimentats amb llet de fórmula. Atès que el calci es un fixador de greix, aquest s'unirà al greix i disminuirà de disponibilitat del calci per unir-se a l'oxalat, així doncs, l'oxalat s'unirà al sodi, formant un complex de més fàcil absorció. Aquest fet pot induir hiperoxalúria secundària en els nounats alimentats amb llet de fórmula, i incrementar per tant el risc de nefrocalcinosi.

Finalment, existeixen trastorns genètics associats a la nefrocalcinosi neonatal.

El síndrome de Williams-Beuren i la hipercalcèmia infantil idiopàtica incrementen el risc donat que cursen amb hipercalcèmia. En canvi, l'acidosi tubular renal distal (RTA) i el síndrome de Bartter, cursen amb nivells de calci sèric normal amb hipercalcúria. [3,7]

3.4. Clínica

Aquesta patologia no acostuma a presentar clínica, tret d'estadis molt avançats en els que es veu afectada la funció renal.

En els estadis avançats, els signes clínics que es podran associar amb la nefrocalcinosi serán: la micro i macro hematúria, la leucocitúria estèril, l'alteració de la concentració d'orina i la presència de poliúria i polidípsia [1].

3.5. Tractament

No existeix cap tractament específic per a la nefrocalcinosi. Aquest es basa en reduir la concentració urinària de calci, fòsfor i oxalat, substàncies que afavoreixen la nefrocalcinosi, així com en incrementar la solubilitat d'aquestes.

El maneig de la nefrocalcinosi va dirigit primordialment a tractar la causa subjacent. Per exemple, la nefrocalcinosi a conseqüència de la teràpia amb diürètics de nansa, es tracta suspent l'administració d'aquest fàrmac i substituint-lo, si s'escau, per un amb menys risc de nefrocalcinosi, com per exemple un diürètic tiazídic. Aquesta mesura redueix la hipercalcúria i resol la nefrocalcinosi amb el temps.

3.6. Pronòstic

El pronòstic de la nefrocalcinosi depèn en gran mesura de la causa subjacent.

La gran majoria de nounats preterme amb nefrocalcinosi no presenten defectes genètics subjacents i mostren una resolució espontània en els primers anys de vida.

La principal complicació descrita a curt termini de la nefrocalcinosi en nadons prematurs és la nefrolitiasi, aquesta pot comportar l'obstrucció del tracte urinari.

Les complicacions a llarg plaç no estan descrites, tot i així existeixen estudis de sèries de casos que suggereixen una associació entre la nefrocalcinosi neonatal i la disfunció renal a llarg termini. També existeixen sèries de casos que expliquen una possible relació entre la nefrocalcinosi i l'alteració del creixement renal i un volum deficient d'aquest. [3]

4. HIPÒTESI I OBJECTIUS

4.1. Hipòtesi principal

- La incidència de nefrocalcinosi en nounats preterme a l'Hospital Joan XXIII durant el període d'estudi és significativa i mostra associació amb factors de risc específics presents durant el període neonatal.

4.2. Hipòtesis secundàries

- Els nadons prematurs que presenten una edat gestacional i/o pes en néixer inferior tenen una predisposició més elevada a desenvolupar nefrocalcinosi.
- Valors elevats del quocient calci/creatinina en orina i de calcèmia, fosfatèmia, vitamina D, fosfatasa alcalina, creatinina o calci en orina durant el primer i segon mes de vida predisposen els nadons preterme a desenvolupar nefrocalcinosi.
- En nadons prematurs, l'aparició de nefrocalcinosi es veu afavorida per la utilització de procediments com la ventilació mecànica invasiva o la nutrició parenteral, així com per l'administració de fàrmacs com l'ibuprofèn, els corticoides postnatsals, el surfactant, la furosemida, la gentamicina, l'ampicil·lina, la vancomicina i/o les metilxantines.

4.3. Objectiu principal

- Determinar la incidència de nefrocalcinosi en nadons prematurs nascuts amb una edat gestacional inferior a 32 setmanes i/o amb un pes al néixer inferior a 1500 grams.
- Valorar els factors de risc per l'aparició de nefrocalcinosi en nounats preterme.

4.4. Objectiu secundari

- Identificar l'associació entre els diferents factors de risc per poder conèixer els factors que presenten una correlació més directa amb el desenvolupament de la malaltia.

5. MATERIAL I MÈTODES

És un estudi de cohorts retrospectiu dels pacients ingressats a la unitat neonatal de l'Hospital Joan XXIII entre l'1 de gener del 2022 i el 31 de desembre del 2023, que van néixer prematurs amb <32+0 SG i/o un pes inferior a 1500g.

Els criteris d'inclusió/exclusió es mostren a la [Taula 1].

Criteris d'inclusió
Nounats preterme <32+0 i/o pes al naixement inferior a 1500g.
Realització d'ecografia renal i/o abdominal durant l'ingrés hospitalari.
Ingressats en el període comprès entre l'1 de gener de 2022 i 31 de desembre de 2023 a l'Hospital Universitari Joan XXIII.
Criteris d'exclusió
Nounats amb malformacions congènites.
Nounats en els que no s'ha realitzat ecografia renal i/o abdominal.
Casos en que no s'hagi completat el seguiment durant l'estada a la UCIN o casos en que no es conservin les dades suficients.
Casos que finalitzen amb mort abans de l'alta.

Taula 1. Criteris d'inclusió i exclusió.

Les variables recollides es detallen a la [Taula 2]

Dades clíniques i procediments mèdics	Unitats
Edat gestacional	SG
Pes al néixer	Grams
Ecografia	Sí/No
Nefrocalcinosi	Sí/No
Ventilació mecànica	Sí/no
Ventilació mecànica	Dies
Nutrició parenteral	Dies
Ús de surfactant	Sí/no

Tractaments farmacològics	Unitats
Ibuprofèn	Dies
Corticoides	Dies
Furosemida	Dies
Gentamicina	Dies
Vancomicina	Dies
Ampicil·lina	Dies
Metilxantines	Dies

Valors analítics	Unitats	Valors de normalitat
Calcèmia en 1r i 2n mes de vida	mg/dL	<11 mg/dL
Fosfatèmia en 1r i 2n mes de vida	mg/dL	4,3 - 9,3 mg/dL
Vit. D en 1r i 2n mes de vida	ng/dL	>20 ng/dL
Creatinina en sang en 1r i 2n mes de vida	mg/dL	0,3 - 1 mg/dL
Fosfatasa alcalina en 1r i 2n mes de vida	U/L	<500 U/L
Quocient calci/creatinina en 1r i 2n mes de vida	mg/mg	0,8 mg/mg
Calciuria en 1r i 2n mes de vida	mg/dL	4-8 mg/dL

Taula 2. Descripció de les variables d'estudi.

La població d'estudi es divideix en dues cohorts, aquells pacients amb diagnòstic de nefrocalcinosi i aquells sense el diagnòstic. El diagnòstic de nefrocalcinosi s'atorga mitjançant la confirmació ecogràfica. Per tant, només es considera la absència de nefrocalcinosi en pacients amb una ecografia renal exempta d'alteracions suggestives de malaltia.

Es dissenya una base de dades a Microsoft Excel 2021, en la que s'anonimitza la informació mitjançant la codificació numèrica dels pacients. L'anàlisi estadística es duu a terme amb el software IBM SPSS Statistics 28.

Es realitza la prova de normalitat de shapiro-wilk atès que la població d'estudi presenta un tamany mostral inferior a 50.

S'estudia la significació de totes les variables entre ambdòs cohorts (presència i absència de nefrocalcinosi). Les variables categòriques, com l'administració de surfactant i la ventilació mecànica invasiva, s'analitzen amb el test chi quadrat/exacte de Fisher. Les variables quantitatives s'analitzen amb el test t-student si presenten una distribució normal o amb el test de U-mann-Whitney si presenten una distribució no normal. La significació en tots els casos vindrà marcada per un p-valor inferior a 0,05.

Aquest projecte es realitza amb l'autorització del comitè ètic de l'Hospital Joan XXIII, que ha aprovat que en aquest estudi no és necessari el consentiment informat dels pacients o els seus representants legals [Annex 1].

6. RESULTATS

Entre l'1 de gener de 2022 i el 31 de desembre de 2023, van néixer a l'Hospital Joan XXIII un total de 57 nounats preterme que satisfan els criteris establerts d'edat gestacional inferior a 32+0 setmanes i/o menys de 1500 g de pes en néixer.

D'aquest grup, se n'exclouen 19 per falta d'ecografia. Dels 38 restants, 6 presenten ecografia diagnòstica de nefrocalcinosis i 32 ecografia lliure d'alteracions renals [Fig. 1].

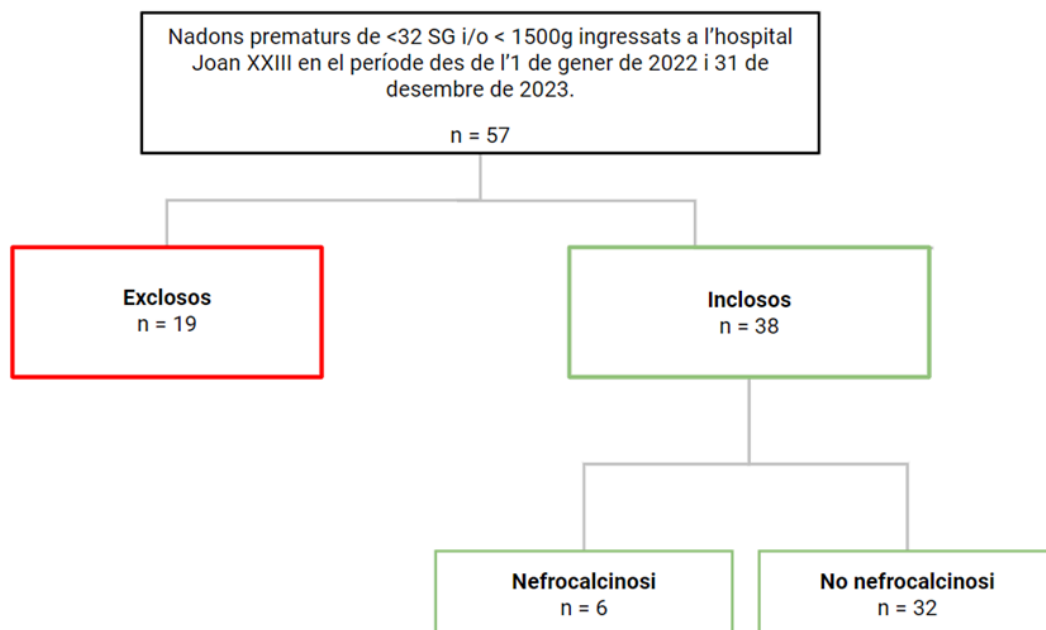


Figura 1. Diagrama del procés de formació de la població a estudi.

La població final objecte d'estudi comprèn 38 nounats preterme amb un ràtio de diagnòstic de nefrocalcinosi de 6:32 (nefrocalcinosi : no nefrocalcinosi). Aquests valors mostren una **prevalença de nefrocalcinosi del 15,8%** i una **incidència de 7,8 casos/any/100 nascuts <32SG i/o <1500g** dins la població analitzada.

6.1. Dades clíniques i demogràfiques poblacionals

	N=38
Surfactant: Sí	14 (36,8%)
Nefrocalcinosi: Sí	6 (15,8%)
VM invasiva: Sí	15 (39,5%)
Nutrició parenteral: Sí	36 (94,7%)
Corticoides postnats: Sí	4 (10,5%)
Ibuprofèn: Sí	6 (15,8%)
Ampicil·lina: Sí	28 (73,7%)
Gentamicina: Sí	27 (71,7%)
Vancomicina: Sí	16 (42,1%)
Metilxantines: Sí	33 (86,8%)

Taula 3. Anàlisi descriptiu de les variables categòriques

En la població estudiada (n = 38), s'observa un ús relativament freqüent d'ampicil·lina i gentamicina, 73% i 71%, respectivament. En contraposició, l'ús de corticoides postnatsals i ibuprofèn és poc freqüent, sent inferior al 20% en ambdós casos. El fàrmac més utilitzat són les metilxantines, el 86,5% dels pacients en van rebre.

Quant als procediments invasius, el més prevalent a l'Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCIN) és l'ús de nutrició parenteral, amb 36 pacients exposats en front a 2 no exposats. Aproximadament en un 40% dels pacients és necessari l'ús de ventilació mecànica.

		n	\bar{x}	DS
Edat gestacional (SG)		38	28,71	2,30
Pes al néixer (g)		38	1073,16	269,26
Ibuprofèn (dies)		38	0,66	1,74
Corticoides (dies)		38	0,47	1,77
Furosemida (dies)		38	2,18	7,02
Gentamicina (dies)		38	3,37	2,54
Vancomicina (dies)		38	3,29	5,21
Ampicil·lina (dies)		38	3,68	2,72
Metilxantines (dies)		38	40,13	24,50
Ús de nutrició parenteral (dies)		38	11,29	8,48
Ús de ventilació mecànica (dies)		38	5,26	10,46
Calcèmia (mg/dL)	1r mes de vida	37	10,60	0,57
	2n mes de vida	34	9,92	0,62
Fosfatèmia (mg/dL)	1r mes de vida	38	6,74	1,26
	2n mes de vida	34	6,30	2,08
Vit. D (ng/dL)	1r mes de vida	20	22,83	10,59
	2n mes de vida	27	29,06	12,52
Creatinina en sang (mg/dL)	1r mes de vida	34	0,80	0,27
	2n mes de vida	31	0,30	0,11
Fosfatasa alcalina (U/L)	1r mes de vida	31	418,45	147,29
	2n mes de vida	33	444,30	131,43
Quocient calci/creatinina	1r mes de vida	16	0,55	0,31
	2n mes de vida	30	0,80	0,78
Calci orina (mg/dl)	1r mes de vida	16	9,60	7,77
	2n mes de vida	30	11,90	19,85

Taula 4. Anàlisi descriptiu de les variables quantitatives

S'observa una \bar{X} d'edat gestacional de 28,71 setmanes i un pes mitjà de 1073,16 grams. Els 15 pacients portadors de ventilació mecànica mostren poca uniformitat en la durada del tractament, amb una \bar{X} de 5,26 dies, una mediana de 0 dies i un rang que oscil·la entre 0 i 48 dies. La durada del tractament amb nutrició parenteral presenta un rang ampli, entre 0 i 40 dies, amb una \bar{X} d'11,29 dies i una mediana de 9 dies.

Respecte a l'ús de diversos fàrmacs, la \bar{X} de la durada del tractament no sol ser perllongada, amb una \bar{X} inferior a 5 dies en tots els casos, a excepció de les metilxantines, que s'utilitzen durant una \bar{X} de 40 dies.

El valor mitjà de l'índex calci/creatinina del segon mes se situa al límit de la normalitat (0,8 mg/mg).

6.2. Comparació de les dades demogràfiques i clíniques segons la presència o absència de nefrocalcinosi en la població estudiada (n = 38)

	No nefrocalcinosi n = 32	Sí nefrocalcinosi n = 6	p-Valor
Ús de surfactant (sí)	10 (31,2%)	4 (66,6%)	0,167
Ús de ventilació mecànica (sí)	12 (37,5%)	3 (50%)	0,663
Ús de nutrició parenteral (sí)	30 (93,7%)	6 (100%)	0,530
Ampicil·lina (sí)	23 (71,9%)	5 (83,3%)	0,492
Gentamicina (sí)	32 (68,8%)	5 (83,3%)	0,47
Corticoides postnatsals (sí)	4 (12,5%)	0 (0%)	0,487
Ibuprofèn (sí)	5 (15,6%)	1 (16,7%)	1,000
Metilxantines (sí)	28 (87,5%)	5 (83,3%)	0,599
Vancomicina (sí)	15 (46,9%)	1 (16,7%)	0,180
Furosemida (sí)	4 (12,5%)	1 (16,7%)	0,989

Taula 5. Comparació de les variables categòriques segons la presència o no de nefrocalcinosi .

El 50% dels pacients amb nefrocalcinosi i el 37.5% dels pacients sense NC requereixen ventilació mecànica, però aquesta diferència no és estadísticament significativa. Al 66% de la població amb nefrocalcinosi se li administra surfactant en el moment del naixement, comparat amb només el 31% dels nadons sense la malaltia que requereix el mateix procediment. Aquesta diferència no és estadísticament significativa.

Existeix un ús extens de medicaments com les metilxantines, la gentamicina i l'ampicil·lina, amb presència en el 60-80% dels casos en ambdós cohorts de pacients (amb i sense nefrocalcinosi).

Un 12,5% dels pacients sense nefrocalcinosi han rebut tractament amb corticoides postnatsals, mentre que aquest tractament és inexistent en la cohort de pacients amb la malaltia. L'ús de vancomicina és major en la cohort sense nefrocalcinosi, 47%, en contra del 17% de la cohort amb nefrocalcinosi, tot i que aquesta diferència no és estadísticament significativa. L'ús d'ibuprofèn i furosemida va ser similar en ambdós cohorts, sent aquests subministrants a aproximadament el 15% dels pacients.

	No nefrocalcinosi (n = 32)		Sí nefrocalcinosi (n = 6)		p-Valor
	\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	
Edat gestacional (SG)	28,71	2,21	28,74	2,96	0,499
Pes al néixer (g)	1075	281,11	1078	215,74	0,443
Ventilació mecànica (dies)	5,44	10,87	4,33	8,71	0,785
Nutrició parenteral (dies)	11,22	9,12	11,67	4,18	0,234
Ibuprofèn (dies)	0,69	1,84	0,50	1,23	1,000
Corticoides (dies)	0,56	1,92	0,00	0,00	0,367
Furosemida (dies)	2,56	7,60	0,17	0,41	0,925
Gentamicina (dies)	3,22	2,54	4,17	2,64	0,513
Vancomicina (dies)	3,47	5,19	2,33	5,72	0,304
Ampicil·lina (dies)	3,41	2,51	5,17	3,55	0,279
Metilxantines (dies)	40,34	24,61	39,00	26,20	0,442

Taula 6. Comparació de les variables demogràfiques, ús de mediació i procediments invasius segons la presència o no de nefrocalcinosi .

Respecte a l'edat gestacional i el pes al néixer, les diferències entre la mitjana d'ambdós cohorts (amb i sense nefrocalcinosi) no és ni clínica ni estadísticament significativa.

La durada del tractament amb ventilació mecànica invasiva és, de mitjana, 1 dia superior en la cohort sense nefrocalcinosi. En ambdós cohorts la DS és molt elevada, mostrant poca uniformitat respecte la durada del tractament. La mitjana de la durada de la nutrició parenteral no varia entre les cohorts.

La durada del tractament amb furosemida és de mitjana superior en la cohort de pacients sense nefrocalcinosi ($\bar{x} = 2,56$), en comparació a la cohort amb nefrocalcinosi ($\bar{x} = 0,17$). Però, la cohort sense la malaltia presenta 2 casos amb una durada del tractament considerablement més elevada (18 i 38 dies). Aquesta diferència no és estadísticament significativa.

La durada dels tractaments amb antibiòtics presenta una gran variabilitat en ambdós cohorts, existint diferències entre les \bar{x} , però no essent significatives (p-valor >0,05).

		No nefrocalcinosi		Sí nefrocalcinosi		p-Valor
		\bar{x}	DS	\bar{x}	DS	
Calcèmia (mg/dL)	1r mes vida	10,50	0,49	11,26	0,64	0,016
	2n mes vida	9,82	0,55	10,50	0,75	0,046
Fosfatèmia (mg/dL)	1r mes vida	6,68	1,15	7,03	1,85	0,718
	2n mes vida	6,34	2,23	6,04	0,75	0,733
Vit. D (ng/dL)	1r mes vida	21,70	8,67	27,20	17,41	0,777
	2n mes vida	26,60	9,78	43,10	18,71	0,065
Creatinina en sang (mg/dL)	1r mes vida	0,79	0,23	0,85	0,44	0,324
	2n mes vida	0,31	0,10	0,26	0,17	0,167
Fosfatasa alcalina (U/L)	1r mes vida	424,88	145,05	391,67	167,64	0,314
	2n mes vida	435,46	129,27	493,80	147,60	0,384
Quocient calci/creatinina (mg/dL)	1r mes vida	0,49	0,26	1,02	0,28	0,001
	2n mes vida	0,56	0,42	1,99	1,12	0,004
Calci en orina (mg/dL)	1r mes vida	8,86	7,40	14,80	11,46	0,204
	2n mes vida	7,42	5,43	34,28	43,91	0,011

Taula 7. Comparació de les variables analítiques segons la presència o no de nefrocalcinosi.

Durant el segon mes, es detecta una diferència de 16,5 ng/dL entre els nivells mitjans de Vitamina D de les cohorts amb i sense nefrocalcinosi, no essent significativa ($p = 0,065$). Les diferències entre les mitjanes d'aquest valor analític són clínica i estadísticament insignificants durant el primer mes ($p = 0,77$) [Taula 7].

La diferència entre mitjanes del quocient calci/creatinina i calci en orina, mostra valors notòriament més elevats en la cohort amb nefrocalcinosi, especialment durant el segon mes de vida. Aquestes diferències en els valors del quocient calci/creatinina en orina durant el primer ($p = 0,001$) i segon mes ($p = 0,004$), així com els nivells de calci en orina durant el segon mes ($p = 0,011$), són estadísticament significatives.

Dels pacients exclosos de l'estudi per manca d'ecografia ($n=19$), 13 presenten un índex calci/creatinina $<0,8$ mg/mg i en 6 no es va fer cap determinació [Figura 3].

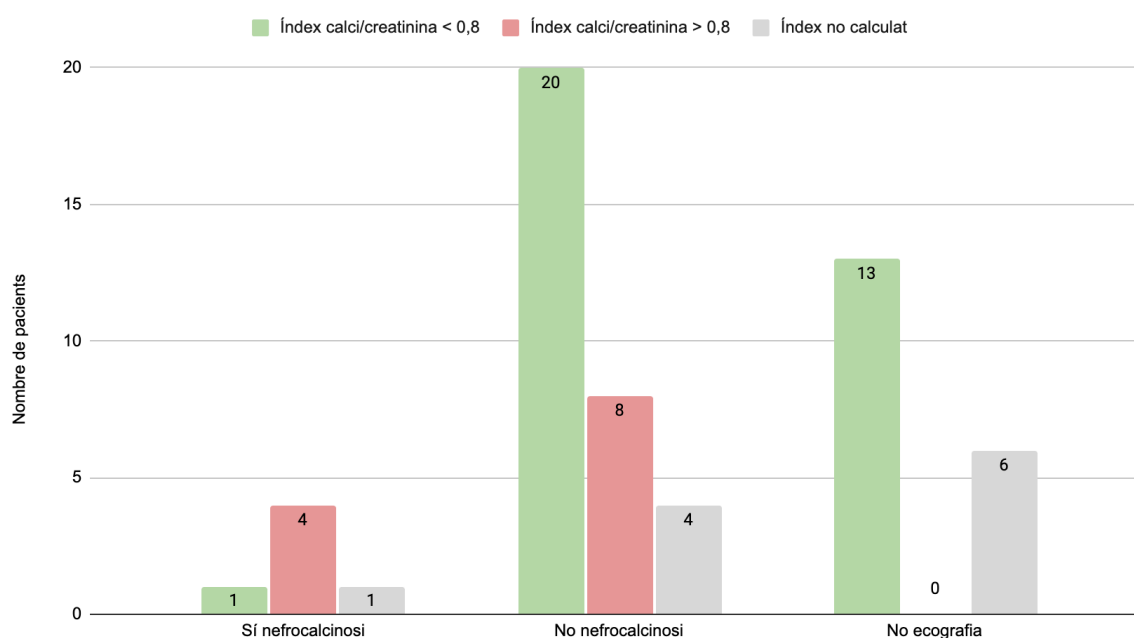


Figura 3. Valor d'índex calci/creatinina segons presència d'ecografia i nefrocalcinosi

El 67% dels prematurs amb nefrocalcinosis tenen un quocient calci/creatinina superior a 0.8mg/mg. Dels pacients sense nefrocalcinosi, el 25% presenta un quocient calci/creatinina superiors a 0.8 mg/mg [Figura 3].

Comparant amb la [Taula 2], s'observa que el valor mitjà de calcèmia del primer mes en la cohort amb nefrocalcinosi és superior al límit de normalitat ($\bar{x} = 11,26$ mg/dL), i el 66% dels pacients presenten una calcèmia per sobre d'aquest límit.

Només un 21,9% d'individus de la cohort sense nefrocalcinosi presenta una calcèmia per sobre de la normalitat, presentant la gran majoria (65%) un valor comprès entre 10 i 11 mg/dL [Figura 4].

La diferència entre el valor mitjà de calcèmia del primer mes de la cohort amb nefrocalcinosi ($\bar{x} = 11,26$) i sense nefrocalcinosi ($\bar{x} = 10,50$) és estadísticament significativa, amb un p-valor de 0,016.

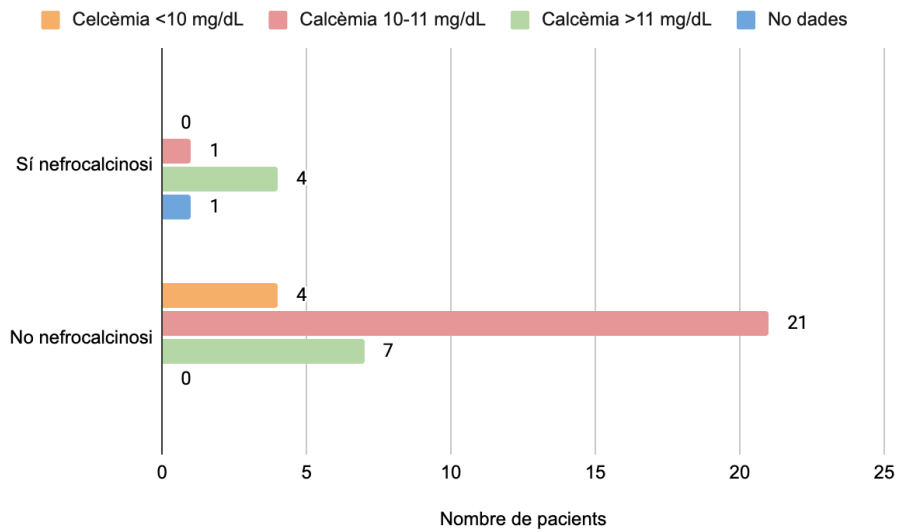


Figura 4. Valors de càlccemia primer mes segons presència de nefrocalcinosi.

Els valors mitjans de calcèmia del segon mes disminueixen respecte als del primer mes, presentant ambdós cohorts una mitjana dins de la normalitat. Durant el segon mes, el 87,5% dels pacients sense nefrocalcinosi presenten una calcèmia dins dels valors de normalitat. En la cohort amb nefrocalcinosi, el 66% mostra una calcèmia dins la normalitat, i només un 16% presenta uns valors superiors a 11 mg/dL [Figura 5].

La diferència entre el valor mitjà de calcèmia del segon mes de la cohort de pacients amb nefrocalcinosi ($\bar{x} = 10,50$) i sense la malaltia ($\bar{x} = 9,82$) és estadísticament significativa (p-valor = 0,046) [Taula 7].

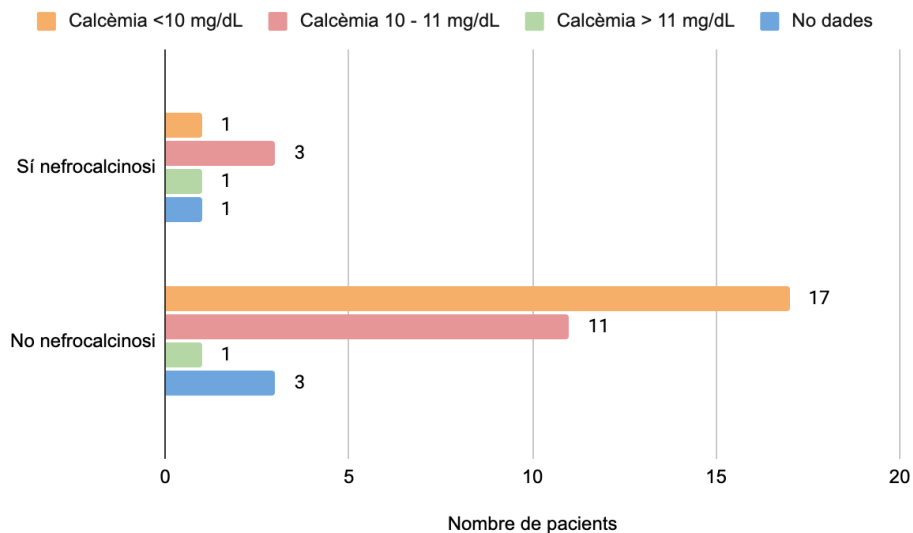


Figura 5. Valors de càlccemia segon mes segons presència de nefrocalcinosi.

Els factors de risc als que s'exposen els nounats a la UCI neonatal són: l'ús de surfactant, la ventilació mecànica invasiva, la nutrició parenteral, els corticoides postnatales, l'ibuprofèn, la furosemida, l'ampicil·lina, la gentamicina, la vancomicina i les metilxantines. Quan es comptabilitzen aquests factors per cada individu:

El 66,7% dels pacients amb nefrocalcinosi s'exposen a entre 6 i 8 factors de risc durant el seu ingrés a la UCI neonatal. En contrast, només el 31,6% dels pacients sense nefrocalcinosi s'exposen a un nombre tan elevat de riscos. La meitat dels pacients sense la malaltia s'exposen a un mitjana de 3 a 5 factors de risc durant el seu ingrés [Figura 6].

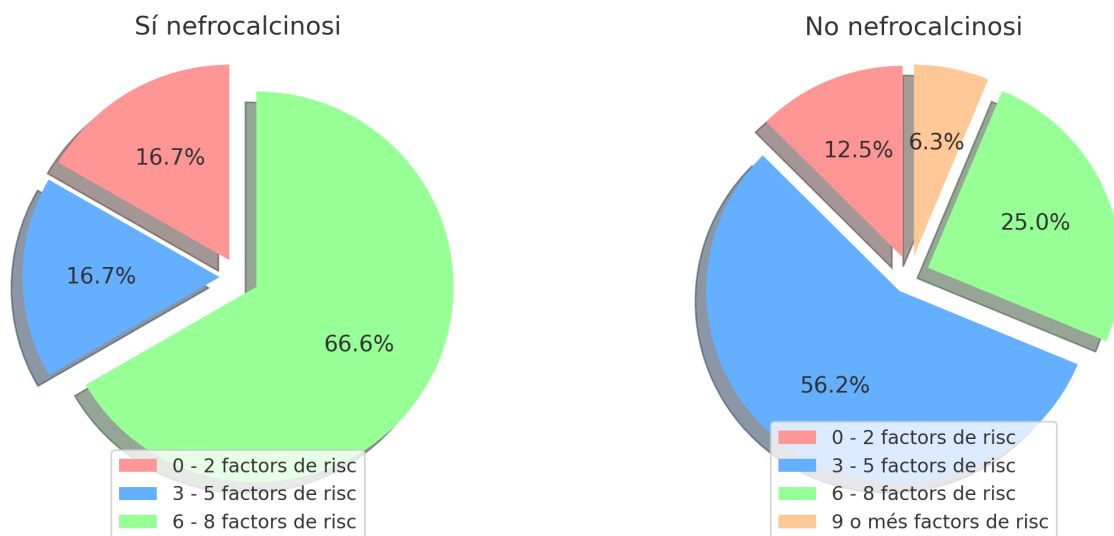


Figura 6. Nombre de factors de risc per individu segons diagnòstic de nefrocalcinosi.

7. DISCUSSIÓ

En aquest estudi, es parteix d'una cohort de 38 nounats amb un pes inferior a 1500 grams i/o menys de 32 setmanes de gestació, dels quals 6 presenten un diagnòstic ecogràfic de nefrocalcinosi i 32 estan exempts de la malaltia.

Aquestes dades proporcionen una prevalença de la malaltia del 15,8%, definint la nefrocalcinosi com una condició clínica rellevant dins la població estudiada. Tanmateix, aquest valor és inferior a les prevalences reportades en altres estudis, on sol ser més elevada, arribant fins al 60%. Aquesta discordança es pot deure a la mida reduïda de la nostra mostra. Estudis amb mostres poblacionals més àmplies mostren prevalences de fins al 41% (n = 215) [9]. En canvi, investigacions amb poblacions més reduïdes presenten resultats similars als obtinguts en aquest estudi, amb prevalences del 19% (n = 52) [10] o del 27% (n = 55) [11].

En comparar les dades clíniques i demogràfiques dels pacients amb i sense nefrocalcinosi, s'identifiquen diverses associacions entre els factors de risc i l'aparició de la malaltia:

L'ús de ventilació mecànica invasiva s'estén a un 40% dels pacients de la UCI neonatal de l'HJXXIII. No obstant això, el seu ús es dona en el 50% dels pacients amb nefrocalcinosi versus un 37% dels pacients sense la malaltia. Una prevalença similar es troba en l'ús de surfactant, amb un 37% més d'ús en nounats amb nefrocalcinosi. Tot i que aquestes diferències no són estadísticament significatives, suggereixen una possible associació entre la gravetat de les malalties respiratòries i l'aparició de nefrocalcinosi.

L'ús de nutrició parenteral és pràcticament comú a tots els individus de la mostra, sent pròxim al 100%. Això és degut al protocol d'alimentació de la UCI neonatal del Joan XXIII, que indica com a tributaris a nutrició parenteral els nounats amb < 32SG o <1500g. Aquest factor de risc no ha estat significatiu per a l'aparició de nefrocalcinosi, tanmateix, altres estudis (n = 265) reporten resultats similars, amb una durada mitja de nutrició parenteral de 15 dies i una relació no significativa d'aquesta amb l'aparició de nefrocalcinosi [13]. Això ens fa considerar l'associació entre nefrocalcinosi i l'ús de nutrició parenteral com una confusió, on el factor confusor és l'edat gestacional inferior a 32 SG i un pes al nèixer inferior a 1500g, factors de risc dels que hi ha evidències reportades de la seva significació [9] [10] [11], tot i que en aquest estudi no ho han estat.

L'ús de metilxantines és gairebé generalitzat, amb una prevalença del 86%, degut a que aquestes es subministren per protocol a tots els prematurs amb <32 SG. Aquestes no resulten factor de risc significatiu per a l'aparició de nefrocalcinosi, al contrari del que demostren resultats d'altres estudis (n= 55) en el que l'ús de metilxantines resulta significatiu per a l'aparició de nefrocalcinosi [11].

L'ús d'antibiòtics requereix un anàlisi més ampli. L'ampicil·lina és utilitzada en un 83% dels nens amb nefrocalcinosi mentre que sols s'utilitza en un 71% dels nens que no presenten la malaltia. La gentamicina s'utilitza aproximadament un 20% més en els nens amb nefrocalcinosi que en els nens sense. En ambdòs casos, la durada mitjana del tractament és 1-2 dies superior en el grup amb nefrocalcinosi. Tot i que aquestes diferències no són significatives, ens orienten cap a una possible associació entre la gravetat de les infeccions en els nounats i l'aparició de nefrocalcinosi.

La Vancomicina i els corticoides postnatsals han estat més utilitzats en la cohort sense nefrocalcinosis, contràriament al que s'espera, tenint en compte la nefrotoxicitat de la vancomicina.

Encara que l'ús de furosemida en les dos cohorts es similar al 15%, la durada mitjana del tractament és 2 dies superior en els nens sense la malaltia que en els nens que sí la presenten, degut a dos outliers de 18 i 38 dies. Creiem interessant remarcar que els nens que van rebre els tractaments més llargs de furosemida no van desenvolupar la malaltia. Tanmateix, aquesta diferència en la duració del tractament no ha estat significativa per a l'aparició de nefrocalcinosi. Si comparem amb altres estudis, la furosemida sí ha suposat un factor de risc significatiu en l'aparició de la malaltia. Tot i això, cal tenir en compte que en aquest estudi [11] la població estudiada era $n = 55$ i, d'aquests, 39 van dur tractament amb el diurètic (71%). Aquesta diferència en la prevalença de l'ús de furosemida ha pogut estar la causa de la discordança en la significació del factor de risc.

Respecte als valors analítics, la càlcemia i l'índex calci/creatinina mostren diferències clínica i estadísticament significatives entre els valors de les cohorts amb i sense nefrocalcinosi.

Tot i que la calcèmia es mostra elevada en ambdòs cohorts durant el primer mes de vida (amb mitjanes superiors a 10 mg/dL), els individus amb la malaltia presenten valors més elevats ($\bar{x} = 11,26$). El segon mes de vida, els valors generals de calci en sang s'aproximen més a la normalitat, però la població amb nefrocalcinosi ($\bar{x} = 10,50$) segueix presentant uns valors més elevats que la cohort lliure de malaltia. Les diferències entre les cohorts són significatives en ambdós mesos, amb un p-valor de 0,016 el primer mes i de 0,046 el segon mes. Aquestes dades mostren com la calcèmia es van normalitzant a mesura que els nounats van creixent, però que un valor elevat els dos primers mesos de vida pot ser un bon predictor per a l'aparició de nefrocalcinosi. A més, aquests resultats mostren la possibilitat de millorar els rangs de normalitat de calcèmia en prematurs mitjançant l'ajustament de les dosis de suplementació de calci, atès que podrien estar rebent més calci del que necessiten, dades que poden ser objecte de noves investigacions.

Un índex calci/creatinina elevat és un bon predictor en l'aparició de nefrocalcinosi, ja que aquest es mostra més elevat en els individus amb la malaltia, amb diferències estadísticament significatives ja el primer mes (p-valor = 0,001) i el segon mes (p-valor = 0,004).

Un calci en orina elevat el segon mes de vida també ha demostrat ser un factor de risc significatiu en l'aparició de nefrocalcinosis (p-valor = 0,011), indicant una major excreció de calci en aquests pacients. Aquesta dada, juntament amb la calcèmia elevada, suggereix una alteració del metabolisme del calci en els pacients amb nefrocalcinosi,

sent aquesta un objectiu per a futures intervencions terapèutiques. A més, el protocol de l'AEPED indica un risc incrementat de cristal·lització front la presència d'un o més dels següents factors en orina: Calci >20 mg/dl, Oxalat >40 mg/l i Calci/citrat >0,33 mg/mg. Dada, que junt amb els resultats de l'estudi otorga importància a la mesura del calci en orina i ens planteja nous valors analítics que estudiar com a factors de risc en el desenvolupament de nefrocalcinosi.

Els individus que presenten nefrocalcinosi han estat exposats a un major nombre de factors de risc durant el seu ingrés a la UCI Neonatal. Aquesta informació, junt amb l'alteració del metabolisme del calci que presenten els pacients amb la malaltia, ens fa considerar necessària l'estricta monitoratge dels valors analítics en els pacients exposats a un nombre elevat de factors de risc com la ventilació mecànica, ús de surfactants, teràpia antibiòtica, etc.

En la unitat de cures intensives neonatals de l'Hospital J23, el protocol únicament considera necessària l'ecografia renal en pacients amb un índex Ca/creatinina > 0,8 mg/mg, factor que ha suposat una limitació important en el nostre estudi ja que 19 pacients no presenten ecografia renal. Durant la revisió de la població a estudi hem identificat pacients als quals se'ls havia realitzat una ecografia abdominal per altres causes i, tot i tenir un índex Ca/creat inferior a 0,8 mg/mg, han estat diagnosticats de nefrocalcinosi. Aquesta troballa ens fa considerar necessària la realització d'una ecografia renal (una prova no invasiva i de baix cost) a tots els prematurs de menys de 32 setmanes de gestació amb risc de desenvolupar nefrocalcinosi, independentment del valor de l'índex calci/creatinina.

La discordança entre els resultats d'aquest estudi i els de la bibliografia revisada i la falta de diferències estadísticament significatives són atribuïbles a una mida petita de la mostra. Aquesta limitació en el nostre estudi s'ha vist agreujada per la falta de diagnòstic ecogràfic de 19 pacients, la qual pot ser justificable si tenim en compte que la majoria d'aquests presentaven un índex calci/creatinina <0,8.

Per tant, si es volen realitzar en un futur més estudis sobre els factors de risc per a l'aparició de nefrocalcinosi, remarquen la necessitat d'un seguiment acurat dels valors analítics dels nounats amb risc i de la realització d'ecografies renals per al despistatge de la malaltia. També seria interessant un seguiment a llarg termini per poder estudiar amb més profunditat els efectes de la nefrocalcinosi sobre el ronyó del nen gran.

8. CONCLUSIONS

La prevalença de nefrocalcinosi en la població estudiada ha estat del 15,8% en els nascuts de <32SG.

L'ús més elevat de ventilació mecànica i surfactant en els pacients amb nefrocalcinosi suggereix una possible associació entre la gravetat de les malalties respiratòries i l'aparició de la malaltia. L'ampicil·lina i la gentamicina són més utilitzades durant l'ingrés dels individus amb nefrocalcinosi i, tot i que la diferència no és significativa, ens orienta cap a una relació entre la presència d'infeccions més greus i l'aparició de la malaltia. Les metilxantines, l'ibuprofèn, la vancomicina i els corticoides no han esdevingut factors de risc significatius en l'aparició de la malaltia en la nostra població.

Un índex calci/creatinina i una calcèmia elevats el primer i segon mes de vida del prematur s'associa amb un risc d'aparició de nefrocalcinosi, així com una calciúria elevada el segon mes de vida, però valors normals no descarten la possibilitat de patir nefrocalcinosi. Per tant, és necessària l'estricta monitoratge dels valors analítics i la realització d'una ecografia renal en els pacients susceptibles a desenvolupar nefrocalcinosi.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Gagnadoux, M.-F. (2013). Nefrocalcinosis en el niño. *EMC - Pediatría*, 48(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(13\)64164-5](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(13)64164-5)
- [2] Asociación Española de Pediatría. (2022). *Enfermedades renales en la infancia*. Recuperat de https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_enf_renales.pdf
- [3] Stapleton, J. S. M. M. (2023, octubre). *Nephrocalcinosis in neonates*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/nephrocalcinosis-in-neonates>
- [4] Mariola Gutiérrez Gallardo, Carmen Martínez Huertas, Virginia Jiménez Coronel ,ana Milena Muñoz, Inmaculada C Valero Rosa, Cristina Dávila Arias, SERAM. (s/f). *ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEFROCALCINOSIS*. <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/705/432>
- [5] Gorrín, M. R. (2015). *Nefrocalcinosis*. III Máster Universitario en Nefrología Diagnóstica e Intervencionista. Univerisdad de Alcalá. https://campus1.senefro.org/readcontents.php?file=lessons/2_7_copy1.pd
- [6] John A Sayer, MD, PhD. (2023, octubre). *Nephrocalcinosis*. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/nephrocalcinosis?search=nephrocalcinosis&source=search_result&selectedTitle=1~136&usage_type=default&display_rank=1#H1017966551
- [7] Joung, J., & Cho, H. (2023). Etiology and prognosis of nephrocalcinosis according to gestational age in Korean children. *BMC Pediatrics*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04293-7>
- [8] Schell-Feith, E.A., Kist-van Holthe, J.E. & van der Heijden, A.J. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 25, 221–230 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0908-9>
- [9] Schell-Feith, E. A., Kist-van Holthe, J. E., Conneman, N., van Zwieten, P. H., Holscher, H. C., Zonderland, H. M., ... & van der Heijden, B. J. (2000). Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney international*, 58(5), 2102-2110.
- [10] Lee, H. S., Sung, I. K., Kim, S. J., Youn, Y. A., Lee, J. Y., Lim, G. Y., ... & Kim, S. Y. (2014). Risk factors associated with nephrocalcinosis in preterm infants. *American journal of perinatology*, 31(04), 279-286.
- [11] Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int*.

2010 Feb;52(1):51-6. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02886.x. Epub 2009 May 20. PMID: 19460127.

[12] Verhulst, A., Asselman, M., De Naeyer, S., Vervaet, BA., Mengel, M., Gwinner, W., D'Haese, PC., Verkoelen, CF., & De Broe, ME. (2005). Preconditioning of the distal tubular epithelium of the human kidney precedes nephrocalcinosis. *Kidney International*, 68(4), 1643-1647.

[13] Fayard, J., Pradat, P., Lorthois, S. *et al.* Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: incidence, associated factors, and natural course. *Pediatr Nephrol* 37, 3093–3104 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05417-w>

[14] Rakow, A., Laestadius, Å., Liliemark, U. *et al.* Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 34, 1765–1776 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04293-9>

[15] Litwin, M. S., Johnson, M. A., & Lopez, J. K. (2018). Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood—Risk factor-related current and future treatment options. *Frontiers in Pediatrics*, 6, Article 98. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00098/full>

10. ANNEX

Annex 1



DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

FRANCESC XAVIER SUREDA BATLLE, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de JOSEP MARIA ALEGRET COLOMÉ que preside la reunión.

Este Comité, en su reunión de fecha 30/11/2023 acta número 010/2023 se ha evaluado y decidido emitir Informe Favorable para que se realice el estudio titulado:

“Estudi retrospectiu de possibles factors de risc per al desenvolupament de nefrocalcinosis en nounats preterme”

Código: FRxNefrocalpre
Versión Protocolo: V 0
Versión H.I.P. y Consentimiento Informado: exencion
Promotor: INVESTIGADOR
Ref. CEIM: 215/2023

CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité acepta que dicho estudio sea realizado en:

Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona por ALBUJAR FONT, MARIA DEL MAR del Servicio de N/A

En el caso que se evalúa algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dr. Josep M³ Alegret Colomé
Cardiólogo. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.

Vicepresidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla

1 / 2

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

Secretario

Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle
Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.

Vocales

Sra. Mònica Cots Morenilla
Unidad de Atención Usuario. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Joaquín Escribano Súbias.
Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.

Dra. Gemma Flores Mateo
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Xarxa Santiaría Santa Tecla

Sra. Elisabet Galve Aixà
Delegada en Protecció de Dats del IISPV

Sra. M. Mar Granell Barceló
Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.

Dra. M. Francisca Jiménez Herrera
Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili

Dr. Jesús Miguel López-Dupla
Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII

Dr. Jordi Mallol Mirón
Catedrático de Farmacología.

Dr. Donis Mas Rosell
Medicina Psiquiatria - Institut Pere Mata.

Dra. Montserrat Olona Cabezas
Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Joan XXIII

Dra. M^ª Angels Roch Ventura
Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII

Sra. Isabel Rosich Martí
Farmacèutica Atención Primaria

Dr. Xavier Ruiz Plazas
Urología. Hospital Universitari Joan XXIII.

Sra. Meritxell Torres Paisal
Delegada Protecció de Dats - IISPV

Sra. Mercè Vilella Papaseit
Representante de la Sociedad Civil

Firma **Francesc Xavier Sureda Batlle - DNI 38088115T (TCAT)**
Firmado digitalmente por Francesc Xavier Sureda Batlle - DNI 38088115T (TCAT)
Fecha: 2023.12.15 11:00:10 +01'00'

Dr. Francesc Xavier Sureda
Secretario CEIm IISPV



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Grau de Medicina i Cirurgia

NOM DE L'ALUMNE: Laia Rodríguez Cabré i Mercé Roig Mayor

TÍTOL DEL TREBALL: Estudi retrospectiu de possibles factors de risc pel desenvolupament de nefrocalcinosi en nounats preterme

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u> Tot i la dificultat del tema s'han implicat molt i han fet una gran feina Ha sigut un plaer treballar amb elles	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	10

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:** Ester Parada i Ricart

Tarragona , a 30 de Maig de 20²⁴

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.