

Validación de la versión en español del *Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services* en adolescentes colombianos

Validation of the Spanish-language version of the Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services among Colombian adolescents

Dra. Tatiana A. Suárez-Pinto^a, Dra. Argénida Blanco-Gómez^a y Dr. Luis A. Díaz-Martínez^a

RESUMEN

La morbilidad y mortalidad en adolescentes, en un 70%, está relacionada con seis comportamientos de riesgo.

El *Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services* es un cuestionario de pesquisa, que consta de 21 preguntas, del que existe una versión en español, no validada.

El objetivo de este trabajo fue validar la versión en español del *Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services* en dos ciudades colombianas (Bucaramanga y Medellín). Se aplicó el cuestionario a 270 adolescentes escolarizados de 11-19 años seleccionados al azar. El alfa de Cronbach de fiabilidad interna fue de 0,7207. En el análisis de factores, se encontraron dos, que explican el 84,5% de la varianza, pero la carga factorial señala que solo uno de ellos es válido en Colombia, el consumo de sustancias (tabaco, alcohol, narcóticos y sustancias psicoactivas).

Palabras clave: adolescente, validez de los resultados, Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services, conducta peligrosa.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.448>

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es una etapa crítica del ciclo vital¹ que culmina con el establecimiento de la personalidad y la identidad.² En Estados Unidos, hasta un 70% de la morbimortalidad en adolescentes está relacionada con comportamientos de riesgo, que incluyen lesiones, consumo de alcohol o sustancias psicoactivas, comportamientos sexuales de riesgo, tabaquismo, hábitos nutricionales no saludables e inactividad

física.^{3,4} La identificación temprana de estos comportamientos permite proporcionar un apoyo adecuado y desarrollar estrategias de prevención.⁵ Sin embargo, la falta de tiempo durante las consultas es una gran barrera para identificarlos. Por eso, se han desarrollado diferentes instrumentos de cribado que buscan ser tiempo-efectivos. El *Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services* (RAAPS) es uno de estos.

El RAAPS fue desarrollado por la Escuela de Enfermería de la Universidad de Michigan. Consta de 21 preguntas relativas a estos seis comportamientos de riesgo.⁶ Cada comportamiento de riesgo representa un dominio en el constructo teórico en que se basó la escala. En inglés, presenta un índice de validez entre 0,825 y 1,0 y un kappa interevaluadores de 0,44 a 0,99, lo cual indica una validez del constructo muy relevante.⁷

Hay disponible una versión en español del RAAPS, no validada. Este podría convertirse en una herramienta útil en la atención primaria de los adolescentes hispanohablantes.

El objetivo de este trabajo es validar la versión en español del RAAPS para la pesquisa de conductas de riesgo en adolescentes colombianos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de validación del constructo de la versión en español del RAAPS. Se incluyeron estudiantes de bachillerato de 11 a 19 años, residentes en Bucaramanga y Medellín, quienes no tenían trastornos de percepción que les impidieran leer y escribir en una prueba de lápiz y papel.

Se contó con la autorización de los autores de la prueba, quienes suministraron la versión en español con la condición de que se aplicara sin modificaciones (*Tabla 1*). Los problemas de comprensión de alguna parte del texto que manifestasen los participantes se registraron y comunicaron a los autores de la prueba luego de la validación. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la

a. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Suárez-Pinto: tatianasuarez1212@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2015

Aceptado: 26-2-2016

Universidad Industrial de Santander (Acta 30, diciembre 5, 2014).

Con confiabilidad del 80%, se consideró captar, al menos, a 10 sujetos por ítem, más un potencial de pérdidas del 10% por no aceptación de los padres, lo que equivalía a incluir un mínimo de 230 adolescentes.

Los participantes fueron seleccionados con un proceso aleatorio por conglomerados, en el que se identificaron todas las instituciones de bachillerato y el número de cursos que cada una tenía en 2014, y se seleccionaron 18 grupos de los existentes en las dos ciudades. Todos los estudiantes de cada grupo seleccionado fueron invitados; se les entregó un formato de consentimiento informado para ser diligenciado por padres o cuidadores y otro para su propio

asentimiento.⁸ Los estudiantes que aceptaron y firmaron los dos formatos contestaron el RAAPS en forma anónima, sin condicionamiento de tiempo ni supervisión o ayuda para responder cualquier ítem.

Para el análisis de las respuestas, se excluyeron aquellos instrumentos en los que no se registró la edad del participante. Aunque el RAAPS está planteado para adolescentes de 11 a 19 años, se decidió incluir a los estudiantes que tenían 10 años al momento de la encuesta, dado que todos cursaban secundaria y cumplirían 11 años durante el año lectivo. Además, se consideró que estaban expuestos a los mismos factores de riesgo.

Se estimó la prevalencia de respuestas positivas a cada uno de los 21 ítems, junto con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%), y

TABLA 1. Versión en español del cuestionario Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services

1. En los últimos 12 meses, ¿has tratado de perder peso haciendo ejercicio obsesivamente, tomando pastillas para dieta o laxantes, provocándote el vómito (vomitar) después de comer o dejando de comer?
2. ¿Comes algunas frutas y vegetales todos los días?
3. Después de la escuela o los fines de semana, ¿permaneces físicamente activo (caminar, correr, bailar, nadar, andar en bicicleta, jugar algún deporte), por lo menos, 1 hora, por 3 o más días a la semana?
4. ¿Siempre utilizas el cinturón de seguridad cuando manejas o te subes a un automóvil, camioneta o vagoneta?
5. ¿Siempre usas casco cuando andas en bicicleta, en patines o patineta, en motocicleta, en moto de nieve, esquiando o surfeando en nieve (*snowboarding*)?
6. Durante el último mes, ¿has sido amenazado, se han burlado de ti o alguien te ha lastimado (en el internet, por mensajes de texto o en persona) o alguien te hizo sentir triste, inseguro o con miedo?
7. ¿Alguna vez alguien ha abusado físicamente de ti (te ha pegado, cacheteado, pateado), emocionalmente (te ha amenazado o te ha hecho sentir miedo) o te han forzado a tener sexo o formar parte de actividades sexuales cuando tú no querías?
8. ¿Alguna vez has llevado contigo un arma (pistola, navaja, garrote, etc.) para protegerte?
9. En los últimos 3 meses, ¿has fumado cigarrillos o alguna otra forma de tabaco (puros, tabaco negro y suave, *hookah*, otro) o mascado/usado tabaco en alguna otra presentación que no sea fumado?
10. En los últimos 12 meses, ¿has manejado un automóvil en estado de ebriedad, drogado o mientras mandabas mensajes de texto, o te has subido a un automóvil manejado por una persona que sí lo estaba?
11. En los últimos 3 meses, ¿has tomado más de algunos sorbos de alcohol (cerveza, sangrías [*winecoolers*], licor, etc.)?
12. En los últimos 3 meses, ¿has fumado marihuana, usado otras drogas ilegales, esteroides o usado inhalantes (“inhalado/*huffed*” productos del hogar)?
13. En los últimos 3 meses, ¿has usado las medicinas de alguien más (recetadas por un doctor o algún otro proveedor de cuidados de la salud) o cualquier medicamento que se vende sin receta (en una tienda) para dormirte, permanecer despierto, concentrarte, tranquilizarte o drogarte?
14. ¿Alguna vez has tenido algún tipo de sexo (vaginal, anal o sexo oral)?
15. ¿Alguna vez te has sentido atraído por alguien de tu mismo sexo (muchacha hacia muchacha/muchacho hacia muchacho) o sientes que eres gay, lesbiana o bisexual?
16. Si has tenido sexo, ¿usas siempre un método para prevenir enfermedades de transmisión sexual y embarazos (como condones, barreras femeninas, otros)?
17. Durante el último mes, ¿te sentiste muy seguido triste o deprimido, como que no tenías nada que esperar ya?
18. ¿Tienes algún problema serio o preocupaciones en casa o en la escuela?
19. En los últimos 12 meses, ¿has pensado seriamente en matarte, has tratado de matarte o te has cortado, quemado o lastimado a propósito?
20. En tu vida, ¿hay, por lo menos, un adulto con el cual puedas hablar de tus problemas o preocupaciones?
21. Cuando estás enojado(a), ¿haces cosas que te causan problemas?

se ajustó el dato, dado el proceso de muestreo empleado, que puede ser diferente al cálculo crudo de positivos/población.⁹ Para el ítem 16, la proporción calculada se hizo sobre el total de estudiantes que afirmaron haber tenido relaciones sexuales.

La validez del constructo se analizó en Stata 12.1 (StataCorp., College Station, USA, 2014) por medio de alfa de Cronbach (global y por ítem) y análisis factorial para verificar el comportamiento de los dominios teóricos, inicialmente de forma directa y, si el modelo no era adecuado,

TABLA 2. Prevalencia de respuestas positivas entre los 270 estudiantes participantes

Pregunta	n (Prevalencia cruda)	Prevalencia ajustada (IC 95%)
Trata de perder peso de manera inadecuada (12 meses)	21 (7,8%)	8,6% (5,2-12,0)
Come frutas y vegetales al día	186 (68,9%)	74,8% (69,5-80,1)
Permanece físicamente activo por fuera de la escuela	186 (68,9%)	74,3% (69,0-79,5)
Siempre usa cinturón de seguridad	159 (58,9%)	61,9% (56,1-67,8)
Siempre usa casco	121 (44,8%)	47,4% (41,4-53,4)
Víctima de matoneo (último mes)	44 (16,3%)	16,7% (12,2-21,1)
Alguna vez sufrió abuso físico, emocional o sexual	24 (8,9%)	8,9% (5,5-12,3)
Alguna vez portó armas	23 (8,5%)	10,0% (6,4-13,7)
Ha fumado tabaco (3 meses)	12 (4,4%)	4,8% (2,2-8,2)
Ha conducido ebrio, drogado o chateando (12 meses)	13 (4,8%)	5,6% (2,8-8,3)
Ha tomado algo más de algunos sorbos de alcohol (3 meses)	57 (21,1%)	23,7% (18,6-28,8)
Abuso de psicoactivos o esteroides (3 meses)	8 (2,9%)	2,4% (1,9-2,9)
Abuso de medicamentos (12 meses)	11 (4,1%)	3,3% (1,1-5,5)
Ha tenido algún tipo de sexo	34 (12,6%)	12,8% (8,8-16,9)
Atraído por el mismo sexo o siente ser gay/lesbiana/bisexual	12 (4,4%)	4,5% (2,0-7,0)
Usa siempre medidas de prevención de ETS/embarazo*	24 (70,5%)	79,4% (62,1-91,3)
Se ha sentido deprimido (1 mes)	64 (23,7%)	27,1% (21,7-32,4)
Ha tenido problemas serios en la casa/escuela	51 (18,9%)	20,0% (15,2-24,8)
Pensamientos/intentos de suicidio/autolesión (12 meses)	23 (8,5%)	10,2% (6,5-13,8)
Existe un adulto para compartir preocupaciones	201 (74,4%)	80,5% (75,7-85,3)
Al enojarse, hace cosas que lo meten en problemas	75 (27,7%)	31,5% (25,9-37,1)

* Proporción calculada sobre los 34 estudiantes que afirmaron haber tenido relaciones sexuales.

TABLA 3. Análisis alfa de Cronbach del Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services

Ítem	Correlación interítem	Correlación ítem-prueba	Alfa del ítem
Trata de perder peso de manera inadecuada (12 meses)	0,3322	0,2345	0,7132
Come frutas y vegetales al día	0,2606	0,2606	0,7137
Permanece físicamente activo por fuera de la escuela	0,0828	0,0828	0,7322
Siempre usa cinturón de seguridad	0,2119	0,2119	0,7207
Siempre usa casco	0,2640	0,2640	0,7155
Víctima de matoneo (último mes)	0,3634	0,3634	0,7033
Alguna vez sufrió abuso físico, emocional o sexual	0,2891	0,2891	0,7209
Alguna vez portó armas	0,3625	0,3625	0,7051
Ha fumado tabaco (3 meses)	0,3997	0,3997	0,7065
Ha conducido ebrio, drogado o chateando (12 meses)	0,0410	0,0410	0,7255
Ha tomado algo más de algunos sorbos de alcohol (3 meses)	0,3992	0,3992	0,6982
Abuso de psicoactivos o esteroides (3 meses)	0,3518	0,3518	0,7108
Abuso de medicamentos (12 meses)	0,2839	0,2839	0,7130
Ha tenido algún tipo de sexo	0,1990	0,1990	0,7171
Atraído por el mismo sexo o siente ser gay/lesbiana/bisexual	0,3839	0,3839	0,7077
Se ha sentido deprimido (1 mes)	0,4421	0,4421	0,6934
Ha tenido problemas serios en la casa/escuela	0,3565	0,3565	0,7036
Pensamientos/intentos de suicidio/autolesión (12 meses)	0,4433	0,4433	0,6992
Existe un adulto para compartir preocupaciones	0,3192	0,3192	0,7073
Al enojarse, hace cosas que lo meten en problemas	0,3089	0,3089	0,7089

haciendo rotaciones. Se aceptaron como posibles factores aquellos que presentaban un autovalor (*Eigenvalue*) > 1,0; mientras que se consideró un ítem como parte de un factor dado a aquellos con una carga factorial $\geq 0,5$.^{10,11}

RESULTADOS

De 275 encuestas aplicadas entre marzo y julio de 2015, se excluyeron cinco porque no registraban la edad. El 65,9% de las encuestas fueron de Bucaramanga; 91,1% eran estudiantes de instituciones públicas; 56,1% eran varones, y 81,1% vivían en barrios de estrato socioeconómico medio. La media de edad fue 13,6 años (desviación estándar: 1,8 años).

La *Tabla 2* muestra la prevalencia cruda y ajustada de respuesta positiva a los ítems del RAAPS.

El alfa de Cronbach fue de 0,7207 y osciló por ítem entre 0,6982 y 0,7322 (*Tabla 3*). En el análisis de factores, no se incluyó el ítem 16, dado que fue contestado únicamente por los estudiantes que habían tenido sexo alguna vez. Así, se encontraron dos factores: un factor con valor propio de 2,969, que explica el 61,44% de la varianza, conformado por tres ítems relacionados

con el consumo de alcohol, sustancias psicoactivas y tabaquismo. El segundo factor (valor propio de 1,116) explica otro 23,09% de la varianza, sin ningún ítem predominante. Al hacer rotaciones, la solución factorial no mejoró (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

Esta es la primera validación de RAAPS en español. Se encontró una aceptable validez del constructo, sin que, al eliminar cualquiera de los ítems, se modificara sustancialmente este indicador.¹⁰ Sin embargo, solo se identifica un factor dado por tres relacionados con consumo de sustancias,¹¹ lo que indica que el RAAPS, en Colombia, solo sería útil para evaluar estos factores de riesgo.

El análisis de factores para evaluar constructos se fundamenta en confirmar o no la coincidencia entre los ítems que exploran un comportamiento de riesgo o dominio con lo hallado en las respuestas de la población.¹¹ Es decir que, de ser cierta la construcción teórica, las preguntas específicas de cada conducta de riesgo deben estar resueltas en la misma dirección y aparecen en el mismo factor. Así, el marco teórico de conductas de riesgos norteamericano usado para construir el

TABLA 4. Carga factorial encontrada

Aspecto	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Valor propio	2,969	1,116	0,748
Varianza explicada	61,44%	23,09%	15,49%
Ítem			
Trata de perder peso de manera inadecuada (12 meses)	0,279	-0,168	-0,092
Come frutas y vegetales al día	-0,218	0,073	0,066
Permanece físicamente activo por fuera de la escuela	-0,036	0,214	-0,043
Siempre usa cinturón de seguridad	-0,156	0,084	0,356
Siempre usa casco	-0,213	0,055	0,358
Víctima de matoneo (último mes)	0,463	-0,329	0,263
Alguna vez sufrió abuso físico, emocional o sexual	0,320	-0,314	0,279
Alguna vez portó armas	0,412	-0,020	-0,170
Ha fumado tabaco (3 meses)	0,620	0,218	0,106
Ha conducido ebrio, drogado o chateando (12 meses)	0,064	0,269	-0,188
Tomó algo más de algunos sorbos de alcohol (3 meses)	0,498	0,063	-0,253
Abuso de psicoactivos o esteroides (3 meses)	0,652	0,469	0,158
Abuso de medicamentos (12 meses)	0,315	-0,149	-0,156
Ha tenido algún tipo de sexo	0,284	0,311	-0,290
Atraído por el mismo sexo o siente ser gay/lesbiana/bisexual	0,480	-0,128	0,071
Se ha sentido deprimido (1 mes)	0,455	-0,396	-0,047
Ha tenido problemas serios en la casa/escuela	0,433	-0,176	0,108
Pensamientos/intentos de suicidio/autolesión (12 meses)	0,461	-0,313	-0,170
Existe un adulto para compartir preocupaciones	-0,280	0,216	0,049
Al enojarse, hace cosas que lo meten en problemas	0,360	-0,092	-0,092

RAAPS no se ajusta a lo que ocurre en Colombia.

Los participantes eran mayoritariamente asistentes a instituciones públicas. En 2014, el 82,9% de los estudiantes de las dos ciudades estaban inscritos en estas, por lo que, ante el hecho de que el promedio de estudiantes por curso era el doble en las públicas frente a las privadas, no es posible inferir sesgo de selección por el muestreo por conglomerados.

La no aparición en el análisis de factores de los seis grupos de conductas de riesgo esperados refleja que la validez del constructo no es una propiedad de la prueba, sino de la población donde se aplica.¹² El RAAPS fue diseñado para adolescentes norteamericanos, mientras que acá fue evaluado en pares colombianos, entre quienes pueden existir prevalencias de conductas distintas, sobre todo si se tiene en cuenta que la mitad de los participantes tenían menos de 15 años de edad. También es posible que los participantes ni siquiera percibieran la información necesaria para contestar sobre algunas conductas, como el uso del cinturón de seguridad o el tipo de alimentos que consumen. Sin embargo, la similitud en la prevalencia de respuestas positivas sobre ítems relacionados con consumo de alcohol, de cigarrillo y de sustancias ilegales,¹³ de inicio de relaciones sexuales¹⁴ y de prevalencia de depresión¹⁵ hace pensar que esta explicación no tiene tanto peso como se considera.

Finalmente, las pocas preguntas por dominio también impiden que se logre la carga factorial en, al menos, tres de ellas para ser consideradas relevantes en el análisis de factores.

Además, no es posible estimar el efecto sobre esta ausencia de detección de otros grupos de conductas de riesgo, dada la no adecuación transcultural de la prueba, por lo que es necesario profundizar en la validez del RAAPS y explorar potenciales diferencias en el comportamiento de la prueba por variables, como grupos de edad o sexo, particularmente entre adolescentes mayores de 16 años de edad, además de evaluar la reproducibilidad intrasujeto y su sensibilidad al cambio.

CONCLUSIÓN

La validez del constructo del RAAPS para el medio colombiano es aceptable, pero limitada. Su mayor utilidad es para detectar el consumo de alcohol, sustancias psicoactivas y tabaquismo. ■

REFERENCIAS

1. OMS. Salud para los adolescentes del mundo: una segunda oportunidad en la segunda década. Ginebra: Servicio de Producción de Documentos de la OMS, 2014. [Acceso: 3 de marzo de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/adolescent/second-decade/files/WHO_FWC_MCA_14.05_spa.pdf.
2. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2011: La adolescencia una época de oportunidades. Nueva York, 2011. [Acceso: 3 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://web.oas.org/childhood/ES/Lists/Recursos%20%20Bibliografia/Attachments/17/5.pdf>.
3. Eaton DK, Kann L, Kinchen S, Shanklin S, et al. Youth risk behavior surveillance--United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2010;59(5):1-142.
4. Shanklin S, Brener ND, Kann L, Griffin-Blake S, et al. Youth risk behavior surveillance--selected steps communities, United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(12):1-27.
5. Bradford S, Rickwood D. Psychosocial assessments for young people : a systematic review examining acceptability, disclosure and engagement, and predictive utility. *Adolesc Health Med Ther* 2012;3:111-25.
6. Yi CH, Martyn K, Salerno J, Darling-Fischer CS. Development and clinical use of Rapid Assessment for Adolescent Preventive Services (RAAPS) questionnaire in school-based health centers. *J Pediatr Health Care* 2009; 23(1):2-9.
7. Salerno J, Marshall VD, Picken EB. Validity and reliability of the rapid assessment for adolescent preventive services adolescent health risk assessment. *J Adolesc Health* 2012;50(6):595-9.
8. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución N.º 008430 de 1993. Bogotá, 4 de octubre de 1993. [Acceso: 3 de marzo de 2016]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/etica_res_8430_1993.pdf.
9. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and longitudinal modeling using Stata. Volume II: Categorical responses, counts, and survival. 3rd ed. College Station: Stata Press; 2012.
10. Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr* 2005;34(4):572-80.
11. Campo-Arias A, Herazo E, Oviedo HC. Análisis de factores: fundamentos para la evaluación de instrumentos de medición en salud mental. *Rev Colomb Psiquiatr* 2012;41(3):659-71.
12. Kraemer HC. Population and sampling. In *Evaluating medical test: objective and quantitative guidelines*. Newbury Park: Sage Publications; 1992. Págs. 26-62.
13. República de Colombia. Ministerio de Protección Social, Dirección Nacional de Estupefacientes. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia 2008. Bogotá: Ministerio de Protección Social; 2008.
14. Castillo M, Campo A, Silva Durán J, Meneses Moreno M, Navarrete Hernández P. Factores asociados con el inicio temprano de relaciones sexuales en estudiantes adolescentes de un colegio de Bucaramanga, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr* 2004;33(4):367-77.
15. Rodríguez Rodríguez DC, Dallos Bareño CM, González Rueda SJ, Sánchez Herrera ZM, et al. Asociación entre consumo de alcohol y síntomas depresivos en estudiantes de Bucaramanga, Colombia. *Cad Saude Pública* 2005; 21(5):109-18.

Niveles de moléculas de detección temprana de daño renal en la orina en niños con deficiencia de vitamina B12

Urinary levels of early kidney injury molecules in children with vitamin B12 deficiency

Dr. Ali Güneş^a, Dr. Fesih Aktar^a, Dr. İlhan Tan^a, Dr. Murat Söker^b, Dr. Ünal Uluca^a, Dr. Hasan Balık^a y Dra. Nuriye Mete^c
Colaborador: Dr. Velat Şen^a

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue investigar los niveles de moléculas de detección temprana de daño renal en la orina, que incluyen la molécula 1 de lesión renal en humanos (KIM-1), la proteína hepática transportadora de ácidos grasos (L-FABP), el N-acetil-b-D-glucosaminidasa A (NAG) y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), en niños con deficiencia de vitamina B12 (cobalamina). Se incluyeron 12 niños con deficiencia de vitamina B12 y 20 niños sanos en el grupo de referencia emparejado. Se registraron los parámetros hematológicos, la urea en suero, la creatinina (Cr), los electrolitos, y los niveles de vitamina B12 y folato. Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Se midieron los niveles de proteínas, electrolitos y marcadores de detección temprana en la orina. Los pacientes con deficiencia de cobalamina tenían un cociente significativamente superior de electrolitos/Cr en la orina ($p < 0,05$). Se hallaron niveles significativamente superiores de KIM-1/Cr, L-FABP/Cr, NAG/Cr y NGAL/Cr en la orina en el grupo con deficiencia de cobalamina ($p < 0,05$). En estos pacientes, también se hallaron correlaciones negativas significativas entre los niveles de vitamina B12 en suero y los marcadores en la orina ($p < 0,05$). El aumento de los electrolitos y de las moléculas marcadoras de lesión renal en la orina en los niños con deficiencia de vitamina B12 sugiere una posible disfunción renal subclínica, que no puede determinarse mediante las pruebas funcionales renales convencionales.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12, lesión renal, KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.453>

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 (cobalamina) es un componente esencial de la proliferación y la diferenciación celular, la hematopoyesis y las funciones neurológicas.¹ La deficiencia de cobalamina es un problema mundial en todos los grupos etarios. La deficiencia de cobalamina puede causar diversos síntomas, dado que la vitamina B12 es esencial para la síntesis de los ácidos nucleicos, para los eritrocitos y para el mantenimiento de la mielina.² En los lactantes, se observan síntomas como hipotonía, convulsiones y retraso en el desarrollo, mientras que en los niños de mayor edad se observan cambios hematológicos megaloblásticos, signos extrapiramidales y delirio o psicosis.³ Se han informado casos de absorción deficiente selectiva de vitamina B12 o síndrome de Gräsbeck-Imerslund, junto a proteinuria⁴. Además, si la deficiencia de cobalamina avanza, produce anemia,² que puede derivar en hipoxia crónica como una de las causas de lesión renal.⁵ Si bien los aspectos hematológicos y neurológicos de la deficiencia de cobalamina se han investigado ampliamente, no se encontró un estudio sobre los efectos renales de dicha deficiencia en la búsqueda bibliográfica.

Los niveles en suero de la creatinina o el nitrógeno ureico en sangre no aumentan hasta que se pierde más de la mitad de las funciones renales.⁶ Por lo tanto, se necesitan biomarcadores de detección temprana no invasivos que predigan el daño renal subclínico. Los biomarcadores con más probabilidad de lograrlo son la molécula 1 de lesión renal en humanos (KIM-1), la proteína hepática transportadora de ácidos grasos (L-FABP), el N-acetil-b-D-glucosaminidasa A (NAG) y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL). En este estudio, se utilizaron nuevos marcadores de lesión, que incluyen KIM-1, L-FABP, NAG y NGAL, para investigar los posibles efectos subclínicos de la deficiencia de cobalamina en las funciones renales.

De acuerdo con la búsqueda de bibliografía en inglés, no se hallaron estudios que investigaran marcadores de detección temprana de daño renal

a. Universidad de Dicle, Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, Diyarbakir, Turquía.

b. Universidad de Dicle, Departamento de Hematología Pediátrica de la Facultad de Medicina, Diyarbakir, Turquía.

c. Universidad de Dicle, Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, Diyarbakir, Turquía.

Correspondencia: Dr. Ali Güne: draligunes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2016

Aceptado: 6-5-2016

en niños con deficiencia de vitamina B12. Por lo tanto, en este estudio, el objetivo fue investigar la posibilidad de lesión renal subclínica, que no puede determinarse a través de métodos convencionales en los niños con deficiencia de cobalamina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 12 niños (7 varones, 5 mujeres) con deficiencia de cobalamina, que ingresaron al hospital de la Universidad de Dicle entre abril y diciembre de 2015. El grupo de referencia incluyó 20 niños sanos emparejados por edad y sexo (11 varones, 9 mujeres), que ingresaron al hospital debido a un control de rutina o una cirugía menor, sin anemia ni uso de fármacos o enfermedades que afectaran las funciones renales. Se registraron los antecedentes médicos, los motivos de consulta y los resultados del examen físico. Se excluyó a los niños con diabetes mellitus, enfermedad reumática, infección urinaria, septicemia, nefropatía, antecedentes de uso de fármacos nefrotóxicos, enfermedad hepática o respiratoria, o cardiopatía.

Se registraron los siguientes valores: hemoglobina sanguínea (Hb), leucocitos, eritrocitos, volumen globular medio (MCV), concentración globular media de hemoglobina (MCHC) y plaquetas. La anemia infantil se definió como la concentración de hemoglobina (Hb) inferior al valor de corte establecido por la Organización Mundial de la Salud: 11 g/dl en niños de 6 a 59 meses, 11,5 g/dl en niños de 5 a

11 años y 12 g/dl en niños de 12 a 14 años⁷. Los análisis bioquímicos incluyeron lo siguiente: urea en suero, creatinina (Cr), electrolitos [sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca)], aspartato transaminasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C-reactiva (PCR), y niveles de vitamina B12 y folato. El diagnóstico de deficiencia de cobalamina se estableció cuando los niveles de vitamina B12 eran < 148 pmol/l, con niveles normales de folato y con la exclusión de otras causas de anemia.²

Se centrifugaron muestras de orina de 10 ml durante 3 minutos a 3000 rpm, y la orina de la parte superior del tubo se transfirió a cuatro tubos Eppendorf diferentes, que se almacenaron a -80 °C hasta las mediciones. En las muestras de orina, se estudiaron las siguientes variables: Ca, Na, K, magnesio (Mg), ácido úrico (AU), proteína y Cr. También se midieron los marcadores de detección temprana de lesión renal en la orina, que incluyen KIM-1, L-FABP, NAG y NGAL. Los parámetros bioquímicos se investigaron con un dispositivo Abbott ARCHITECT C16000 (Abbott Park, IL), a través de un método enzimático colorimétrico. Los marcadores de detección temprana de daño renal se examinaron mediante el método de análisis inmunoenzimático sobre adsorbente (ELISA). Para las comparaciones, las concentraciones de electrolitos y marcadores de detección temprana de lesión renal en la orina se dividieron por la creatinina en la orina. La TFGe se calculó a partir de la creatinina en suero utilizando la fórmula de Schwartz para los niños.⁸

TABLA 1. Características demográficas y bioquímicas del grupo de deficiencia de cobalamina (B12) y el grupo de referencia (mediana [mínimo-máximo])

	Grupo de deficiencia de B12 (n= 12)	Grupo de referencia (n= 20)	p
Edad (años)	8,0 (1,0 - 14,0)	5,0 (2,0 - 11,0)	NS
Altura (cm)	125,0 (74,0 - 157,0)	109,0 (75,0 - 145,0)	NS
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	101,7 (90,6 - 115,8)	104,7 (83,4 - 121,5)	NS
Vitamina B12 en suero (pg/ml)	111,0 (50,0 - 147,0)	298,0 (122 - 442,0)	<0,001
Folato en suero (ng/ml)	17,5 (9,2 - 23,0)	15,0 (11,0 - 19,0)	NS
Glucosa en suero (mg/dl)	92,0 (84,0 - 124,0)	87,0 (79,0 - 100,0)	NS
Urea en suero (mg/dl)	17,0 (15,0 - 223,0)	18,0 (15,0 - 23,0)	NS
Creatinina en suero (mg/dl)	0,50 (0,31 - 0,56)	0,49 (0,33 - 0,58)	NS
Sodio en suero (mEq/l)	(136,0 (134,0 - 139,0)	137,0 (131,0 - 141,0)	NS
Potasio en suero (mEq/l)	4,5 (3,1 - 5,3)	4,3 (3,8 - 5,9)	NS
Calcio en suero (mg/dl)	10, (7,8 - 10,4)	9,7 (9,0 - 11,0)	NS
AST en suero (UI/l)	34,0 (15,0 - 42,0)	26,5 (14,0 - 48,0)	NS
ALT en suero (UI/l)	20,0 (9,0 - 43,0)	15,0 (8,0 - 35,0)	NS
LDH en suero (UI/l)	345,0 (223,0 - 2313,0)	254,5 (169,0 - 330,0)	<0,001

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; NS: no significativo.

El estudio cumplió con las pautas de la Declaración de Helsinki, todos los sujetos firmaron un consentimiento informado y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Dicle.

Los datos numéricos se presentaron como media más/menos desviación estándar, mediana y máximo-mínimo, mientras que los datos categóricos se presentaron como número y porcentaje. Para la comparación entre grupos independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar los datos categóricos, se utilizó la prueba de la χ^2 . Las relaciones entre los datos se investigaron mediante los análisis de correlación de Spearman. El valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 niños (7 varones, 5 mujeres) con deficiencia de cobalamina. El grupo de referencia incluyó 20 niños sanos (11 varones, 9 mujeres). No hubo una diferencia significativa entre la edad media de los niños con deficiencia de cobalamina y la de los niños sanos del grupo de referencia ($6,9 \pm 4,6$ frente a $5,3 \pm 2,4$ años) ($p > 0,05$) (Tabla 1).

No se hallaron diferencias significativas en la TFGe y los niveles de urea en suero, Cr, Na, K, Ca, ALT, AST, glucosa y folato entre los pacientes con deficiencia de cobalamina y los del grupo de referencia. El nivel medio de vitamina B12 en suero fue significativamente inferior en el grupo de deficiencia de cobalamina comparado con el grupo de referencia ($p < 0,001$); sin embargo, el

TABLA 2. Características hematológicas del grupo de deficiencia de cobalamina y el grupo de referencia (mediana [mínimo-máximo])

	Grupo de deficiencia de B12 (n= 12)	Grupo de referencia (n= 20)	p
Leucocitos	9,1 (8,8-14,4)	8,0 (5,4 -10,4)	NS
Eritrocitos ($\times 10^6$ células/ μ l)	3,7 (1,3- 4,2)	4,8 (4,2 - 6,6)	<0,001
Hemoglobina (g/100 ml)	10,1 (4,4- 11,2)	13,0 (12,0 -15,0)	<0,001
Hematocrito (%)	30,4 (12,6 -33,6)	39,0 (32- 49,0)	<0,001
MCV (fL)	90,0 (82,3 - 96,0)	80,1 (73,4 - 87,0)	<0,001
MCHC (g/dL)	34,3 (32,1- 36,9)	32,4 (27,0 -35,0)	0,031
Recuento de plaquetas ($\times 10^3$ /mm ³)	273,0 (127,0 -664,0)	288,5 (304,6 -664,0)	NS

MCV: volumen globular medio; MCHC: concentración globular media de hemoglobina; NS: no significativo.

TABLA 3. Niveles de moléculas de detección temprana de lesión renal en la orina en el grupo de deficiencia de cobalamina y el grupo de referencia (mediana [mínimo-máximo])

Cociente	Grupo de deficiencia de B12 (n= 12)	Grupo de referencia (n= 20)	p
KIM-1/Cr	0,08 (0,01 - 0,32)	0,01 (0,00 - 0,03)	0,008
NGAL/Cr	19,5 (3,1 - 87,1)	3,9 (1,1 - 10,5)	0,019
NAG/Cr	0,81 (0,13 - 5,85)	0,19 (0,04 - 0,70)	0,003
L-FABP/Cr	3,87 (0,76 - 19,21)	0,90 (0,34 - 2,09)	0,011

NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; NAG: N-acetil-b-D-glucosaminidasa; L-FABP: proteína hepática transportadora de ácidos grasos; KIM-1: molécula 1 de lesión renal en humanos; Cr: creatinina.

TABLA 4. Cocientes de electrolitos/creatinina en la orina en el grupo de deficiencia de cobalamina y el grupo de referencia (mediana [mínimo-máximo])

	Grupo de deficiencia de B12 (n= 12)	Grupo de referencia (n= 20)	p
Na/Cr	2,27 (1,21-14,25)	1,74 (0,40 -5,37)	0,029
K/Cr	0,76 (0,39 - 2,33)	0,56 (0,19 - 2,25)	NS
Ca/Cr	0,12 (0,02 - 1,30)	0,05 (0,01- 0,26)	NS
P/Cr	0,52 (0,15- 2,02)	0,65 (0,23 - 1,22)	NS
Mg/Cr	0,17 (0,05 - 0,25)	0,09 (0,03 - 0,25)	NS
Proteína/Cr	0,09 (0,05 - 0,26)	0,09 (0,03 - 0,21)	NS
Ácido úrico/Cr	0,93 (0,07- 2,21)	0,22 (0,04-1,56)	0,025

Na: sodio; K: potasio; Ca: calcio; P: fósforo; Mg: magnesio; Cr: creatinina.

nivel de LDH en suero fue significativamente superior en el grupo de deficiencia de cobalamina ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Se hallaron niveles significativamente más bajos de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito ($p < 0,001$), y niveles más altos del volumen globular medio y la concentración globular media de hemoglobina en el grupo de deficiencia de cobalamina ($p < 0,001$; $p = 0,035$, para cada uno). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los recuentos de leucocitos y plaquetas ($p > 0,05$) (Tabla 2).

Los niños con deficiencia de cobalamina tenían cocientes significativamente superiores de KIM-1/Cr, NGAL/Cr, NAG/Cr y L-FABP/Cr en la orina en comparación con los niños sanos del grupo de referencia ($p = 0,008$; $p = 0,019$; $p = 0,003$; $p = 0,011$, respectivamente) (Tabla 3).

Si bien los pacientes con deficiencia de cobalamina tenían valores significativamente más altos de Na/Cr y AU/Cr en la orina en comparación con el grupo de referencia ($p = 0,029$; $p = 0,025$, respectivamente), no se hallaron diferencias significativas en los valores de P/Cr, Mg/Cr, K/Cr, Ca/Cr y proteína/Cr entre los dos grupos (Tabla 4).

Se hallaron correlaciones positivas significativas entre los cocientes de KIM-1/Cr, L-FABP/Cr, NAG/Cr y NGAL/Cr en la orina en el grupo con deficiencia de cobalamina ($p < 0,05$). Se hallaron correlaciones negativas significativas entre el nivel de vitamina B12 en suero y los cocientes de biomarcadores/Cr en la orina ($p < 0,05$). Además,

se hallaron correlaciones negativas significativas entre los valores de hemoglobina y hematocrito, y los cocientes de los biomarcadores en la orina ($p < 0,05$). Finalmente, se observaron correlaciones negativas significativas entre los eritrocitos y los cocientes de L-FABP/Cr y KIM-1/Cr en la orina en los pacientes con deficiencia de cobalamina (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El aumento de los valores de Na/Cr y AU/Cr en la orina en los niños con deficiencia de cobalamina puede indicar disfunción tubular renal. En la insuficiencia renal crónica, se halló que los biomarcadores de lesión en la orina disminuyen si los niveles bajos de hemoglobina se corrigen mediante la administración de eritropoyetina⁹. La anemia que se produce en la deficiencia de cobalamina puede dar lugar a la hipoxia crónica. Las células tubulares renales tienen un alto nivel de actividad metabólica y consumo de oxígeno, y mucha tendencia a la hipoxia.¹⁰

La KIM-1, como proteína transmembrana, aumenta en las células tubulares proximales después de una lesión isquémica o nefrotóxica, y se expresa en las áreas fibróticas de los riñones dañados.¹¹ Se hallaron niveles elevados de KIM-1 en la orina en los niños con deficiencia de cobalamina como marcador de cambios túbulointersticiales.

Se cree que la L-FABP es un antioxidante endógeno que elimina las lesiones

TABLA 5. Coeficientes de correlación de Spearman entre los novedosos biomarcadores en la orina y otras variables en el grupo de deficiencia de cobalamina

		NGAL/Cr	NAG/Cr	L-FABP/Cr	KIM-1/Cr
B12	r	-0,396	-0,475	-0,453	-0,458
	p	0,005	0,001	0,001	0,001
Hb	r	-0,325	-0,365	-0,349	-0,360
	p	0,026	0,012	0,016	0,013
Eritrocitos	r	-0,322	-0,297	-0,339	-0,358
	p	0,027	0,043	0,020	0,014
MCV	r	0,281	0,418	0,364	0,340
	p	0,049	0,003	0,010	0,017
NGAL/Cr	r		0,931	0,969	0,977
	p		<0,001	<0,001	<0,001
NAG/Cr	r			0,958	0,945
	p			<0,001	<0,001
L-FABP/Cr	r				0,984
	p				<0,001

Hb: hemoglobina; MCV: volumen globular medio; NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; NAG: N-acetil-b-D-glucosaminidasa; L-FABP: proteína hepática transportadora de ácidos grasos.

túbulointersticiales, y es un biomarcador del daño renal crónico y de su avance.¹² Por lo tanto, la L-FABP en la orina podría ser un novedoso biomarcador para la isquemia intrarrenal crónica. La eliminación más elevada de L-FABP en la orina que se detectó en los pacientes con deficiencia de cobalamina puede ser un signo de hipoxemia crónica debido a la anemia por deficiencia de cobalamina.

El NAG es una abundante enzima lisosómica de las células tubulares renales que se libera en la orina durante una lesión tubular proximal¹³. La NGAL forma parte de la familia de las lipocalinas y se ha identificado como un sensible biomarcador de daño tubular renal en la nefropatía aguda y crónica.¹⁴ La eliminación significativamente elevada de NAG y NGAL en la orina en los pacientes con deficiencia de cobalamina puede indicar lesión subclínica de los túbulos renales.

El daño en las células tubulares renales puede dar lugar a la disfunción tubular, con una alteración en la reabsorción de electrolitos. En nuestro estudio, se halló una mayor eliminación de Na y ácido úrico en la orina. Además, el mayor nivel de moléculas marcadoras de lesión renal en la orina de los pacientes sugería daño renal. La correlación de estos cuatro novedosos biomarcadores indicó que estos pacientes pueden tener daño renal y destacó el valor de dichos marcadores.

Si bien no hubo diferencias en los cocientes de proteína/Cr en la orina entre los pacientes con deficiencia de cobalamina y los pacientes sanos, Wahlstedt-Fröberg y cols. informaron una mayor eliminación de proteínas en los seis pacientes con síndrome de Gräsbeck-Imerslund de su estudio. El nivel no elevado de proteína en la orina de los pacientes de nuestro estudio puede estar relacionado con la etiopatogenia diferente (deficiencia de cobalamina alimentaria), en comparación con la absorción deficiente selectiva de vitamina B12 del síndrome de Gräsbeck-Imerslund.⁴

Las correlaciones negativas entre las moléculas marcadoras de lesión renal en la orina y los niveles de hemoglobina y vitamina B12 en el grupo con deficiencia de cobalamina apoyan la existencia de un proceso crónico en el que la lesión renal aumenta de forma paralela al incremento de deficiencia de cobalamina.

La limitación principal es la poca cantidad de participantes en el grupo con deficiencia de cobalamina, y la otra limitación es el diseño transversal del estudio. No fue posible medir los biomarcadores en la orina una vez terminada

la suplementación con cobalamina debido a la pérdida de la mayoría de los pacientes durante el seguimiento.

En conclusión, a pesar de los niveles normales detectados en las pruebas funcionales renales convencionales que se realizan con frecuencia, el aumento de las moléculas marcadoras de lesión renal en la orina puede indicar la existencia de daño renal subclínico en los pacientes con deficiencia de vitamina B12. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a DUBAP (Fondo de la Universidad de Dicle para los Proyectos de Investigación Científica) por el apoyo científico y financiero.

REFERENCIAS

- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521-39.
- Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(5):541-8.
- Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006;134(2):125-36.
- Wahlstedt-Fröberg V, Pettersson T, Aminoff M, Dugué B, et al. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Nephrol* 2003;18(5):417-21.
- Ozcay F, Derbent M, Aldemir D, Turkoglu S, et al. Effect of iron deficiency anemia on renal tubular function in childhood. *Pediatr Nephrol* 2003;18(3):254-6.
- Anderson RJ, Barry DW. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(1):1-20.
- Scott SP, Chen-Edinboro LP, Caulfield LE, Murray-Kolb LE. The impact of anemia on child mortality: an updated review. *Nutrients* 2014;6(12):5915-32.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1832-43.
- Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, et al. Effect of erythropoietin on urinary liver-type fatty-acid-binding protein in patients with chronic renal failure and anemia. *Am J Nephrol* 2006;26(3):276-80.
- Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):17-25.
- Lim AI, Tang SC, Lai KN, Leung JC. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013;228(5):917-24.
- von Eynatten M, Baumann M, Heemann U, Zdunek D, et al. Urinary L-FABP and anaemia: distinct roles of urinary markers in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2010;40(2):95-102.
- Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth* 2012;109(6):843-50.
- Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(4):419-28.