

Seguimiento renal en la práctica pediátrica después de egresar de unidades neonatales: acerca de una encuesta

Aurélie De Mul & Paloma Parvex & Alexandra Wilhelm-Bals & Marie Saint-Faust

Resumen

Hay evidencias en aumento acerca de las consecuencias renales y cardiovasculares a largo plazo de la prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino e injuria renal aguda neonatal (IRA). Realizamos una encuesta en línea para describir el manejo pediátrico actual en esta población, enviada a 148 pediatras en ambulatorio en Ginebra. Entre el 40 % de pediatras que respondieron la encuesta, 43% modifican su práctica de medición de la presión sanguínea en caso de injuria renal aguda neonatal, 24% y 19% en un contexto de prematuridad o RCIU, respectivamente. Veinticinco por ciento proveen información acerca de factores de riesgo cardiovascular o crecimiento compensatorio. En caso de prematuridad o RCIU, las pruebas renales (ultrasonido, creatinina sérica, microalbuminuria) o derivación a un nefrólogo fueron realizadas por menos del 5% de los pediatras. Para injuria renal aguda, las pruebas renales, y la derivación a especialistas son realizadas por 30 y 60% de los pediatras, respectivamente. Cuando la prematuridad o RCIU estuvo asociado con presión sanguínea anormal o pruebas renales anormales, la referencia a un especialista alcanzó 80%.

Conclusión: El seguimiento ambulatorio renal y cardiovascular en caso de historia médica neonatal puede ser mejorado, con necesidad de crear conciencia y producir guías disponibles para los pediatras.

Qué se sabe:

- *Hay evidencia convincente de consecuencias renal y cardiovascular a largo plazo de la prematuridad y bajo peso de nacimiento.*
- *Guías específicas de seguimiento renal y cardiovascular, provenientes de organizaciones profesionales, no están actualmente disponibles para estos pacientes.*

Qué hay de nuevo:

- *Los pediatras en el ámbito ambulatorio no adaptan su seguimiento renal y cardiovascular en caso de historia médica neonatal.*
- *Hay necesidad de crear conciencia acerca de estas consecuencias a largo plazo entre los Pediatras y producir guías disponibles para ellos*

Introducción

Diez por ciento de la población en países industriales nace prematura. Debido a importantes avances en el cuidado intensivo neonatal, la mayoría de ellos sobreviven hasta la adultez sin mayor morbilidad. La atención se ha enfocado en resultados del desarrollo a largo plazo, pero la morbilidad relacionada a las consecuencias cardiovasculares y renales a largo plazo no está completamente determinada y es sub-registrada por los clínicos. Estas consecuencias se creen originadas en la programación fetal. Los cambios estructurales y fisiológicos, asociados con condiciones ambientales que ocurren durante la fase crítica fetal de desarrollo, persisten, y predisponen a enfermedad más tarde en la vida adulta (1). En la hipótesis de Barker, están relacionados eventos cardiovasculares o la obesidad en la adultez (2). En la hipótesis de Brenner, la prematuridad o RCIU están relacionados con el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) en la

adultez (3). En efecto, los bebés prematuros o BPN tienen una masa de nefronas reducidos (oligonefronia), debido a nefrogénesis incompleta. Esto conduce a hiperfiltración e hipertrofia de las unidades remanentes. Cuando este mecanismo adaptativo de compensación a corto plazo es excedido, la injuria glomerular aparece con hipertensión sistémica, proteinuria, y finalmente glomerulosclerosis y ERC. Más aún, los infantes prematuros están en alto riesgo de IRA debido a varios factores incluyendo número reducido de nefronas, inmadurez tubular, vaso-regulación glomerular deficitaria, y la presencia de insultos renales postnatales como medicaciones nefrotóxicas, asfixia, o ductus arterioso persistente (4).

Hay evidencia clínica creciente de consecuencias a largo plazo renales y cardiovasculares en caso de prematuridad, RCIU, o IRA neonatal. Postulamos que estos datos son poco reconocidos por los clínicos y que el seguimiento de esta población puede ser mejorado. Nuestro objetivo es comprender mejor la extensión del conocimiento de los pediatras en este campo; por lo tanto llevamos adelante una encuesta online para evaluar el seguimiento actual que se realiza en la práctica pediátrica en Ginebra, Suiza y resumir las recomendaciones disponibles en la literatura (Tabla 1) (5-7).

Métodos

Los nefrólogos pediátricos y los neonatólogos del Hospital de la Universidad de Ginebra diseñaron una encuesta online. La encuesta incluye preguntas acerca de la medición de presión sanguínea (PS) en niños, prevención de factores de riesgo cardiovascular, uso de exámenes biológicos o radiológicos para el seguimiento renal, y condición para derivar a un nefrólogo infantil, en caso de RCIU, prematuridad, e IRA neonatal (archivo suplementario).

Tabla 1 Resumen de recomendaciones

	Crump et al., BJM 2019 (5)	Brenner et al., Nephron Clin Pract 2017 (6)	Carmody et al., Pediatrics 2013(7) (7)
Presión Arterial	Mantener bien Controlada TA	- Medida anual TA al menos hasta los 3 años para RCIU, peso bajo al nacer y prematuros. Iniciar el screening <1 año si - <32SDG, PMBN o LRA neonatal.	Monitoreo de T.A. en cada consulta preventiva.
Prevención	- Revisión de historia neonatal - Evitar nefrototoxicidad y factores de exacerbación (DHE, IVU) - Reducción de +Obesidad +Diabetes +Dislipidemia +Anemia +Tabaco	-Revisión de historia neonatal - Evitar nefrototoxicidad - Promoción de estilo de vida sana +Baja sal, reducir carbohidratos y grasas saturadas +Promover actividad física +Evitar rápida ganancia de peso en la infancia +Evitar tabaco	-Revisión de historia neonatal -Parámetros de crecimiento con IMC -Asesoramiento para factores de riesgo modificables para progresión de ERC +Obesidad +Hipertensión +Tabaquismo
Monitoreo renal	-Creatinina sérica, Cistatina C ACR (microalbuminuria)	-Si HTA neonatal LRA, PU o anomalías renales asociadas -Cada 2 años hasta edad escolar y después de 18 a. -Función renal, PU y ACR(microalbuminuria) US basal e individualizar en el seguimiento	-A los 5 años y en visita de adolescente -Mas frecuente si LRA, enfermedad crónica, obesidad pre-HTA -Creatinina sérica, cistatina C ACR (microalbuminuria)
Referencia a nefrología	-Sin recomendaciones específicas	-Referencia rápida en caso de anomalía de función renal o US	-TA sostenida >percentil 95 -ACR o PU -Eleva creatinina sérica o PU -US anormal.

TA, presión arterial; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; PMBN, peso muy bajo al nacer; LRA(AKI), lesión renal aguda, DHE, desequilibrio hidroelectrolítico; IVU, Infección de vías urinarias; IMC, índice de masa corporal; ERC, enfermedad renal crónica, ACR, microalbuminuria; PU, proteinuria; US, Ultrasonido

La encuesta fue enviada por e-mail a todos los pediatras que trabajan en ambulatorio en Ginebra. Los médicos retirados fueron excluidos. Se enviaron 3 e-mails recordatorios cada 10 días para favorecer la tasa de respuesta. Los datos recolectados fueron anónimos.

Dado que la encuesta fue destinada a los médicos pero no a pacientes, de acuerdo a las regulaciones Suizas y al formulario de investigación humana de la Comisión Ética del estado de Ginebra (CCER), no fue necesario obtener aprobación ética.

Basado en una población de estudio de 148 pediatras, fue necesaria una tasa de respuesta de 40% para lograr un nivel de confianza del 95% y un intervalo de confianza del 10%. Se realizaron estadísticas descriptivas y todas las variables categóricas son expresadas en frecuencias. Los datos fueron analizados utilizando STATA versión 14.0 (StatCorp, College Station, Tx).

Resultados

Cincuenta y ocho pediatras respondieron la encuesta (40% de tasa de respuesta), y no se reportaron respuestas faltantes. En cuanto a la experiencia profesional, 77.5% de los respondedores trabajaron por más de 5 años en el ámbito ambulatorio. Sesenta y seis por ciento de ellos había trabajado en UCIN por más de 6 meses. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Un total de 53.5% de los respondedores declararon medir PS anualmente a partir de los 3 años de edad. Alrededor del 10% de los pediatras admiten no haber tomado nunca PS durante las visitas ambulatorias, y 3.4 % solo miden la PS en caso de síntomas sugestivos de PS elevada. La medición de la PS generalmente no está influenciada por historia médica de prematuridad o RCIU, pero 43% de los pediatras modifican su práctica de medición en caso de IRA. Una pequeña proporción tiende a medir PS antes de los 3 años de edad para estas indicaciones.

En caso de prematuridad o RCIU, 31% de los respondedores proveen una prevención específica sobre riesgo cardiovascular general, y 25% información específica sobre riesgo asociado con el crecimiento compensatorio.

En caso de prematuridad, EPT o RCIU, raramente se prescriben chequeos con ultrasonido renal, creatinina sérica, y microalbuminuria para seguimiento renal. Sin embargo, en caso de IRA neonatal, estos exámenes son realizados más frecuentemente.

La derivación directa a un nefrólogo infantil en caso de PT o RCIU es baja, pero si se asocia con PS anormal o un examen anormal en el seguimiento, la derivación al especialista es más alta. Por el contrario, 60% tiende a derivar en caso de IRA (Fig. 1).

Discusión

A través de la encuesta, intentamos presentar un panorama de la práctica pediátrica en Ginebra en pacientes nacidos PT, con RCIU o con una historia neonatal de IRA requiriendo examen periódico regular durante la infancia. Las principales recomendaciones disponibles en la literatura están resumidas en la Tabla 1 (5-7). La mayoría de los autores recomiendan seguir la PS, monitorear función renal, y dar consejos de prevención a las familias. Las metas exactas y la forma de lograrlas aún no han sido codificadas aún.

Nuestra encuesta resaltó que muchos pediatras ambulatorios no modifican la indicación de medir la PS en caso de RCIU o prematuridad. Solo 20 a 30% de los pediatras proveen información específica acerca de factores de riesgo cardiovascular y crecimiento compensatorio. Raramente

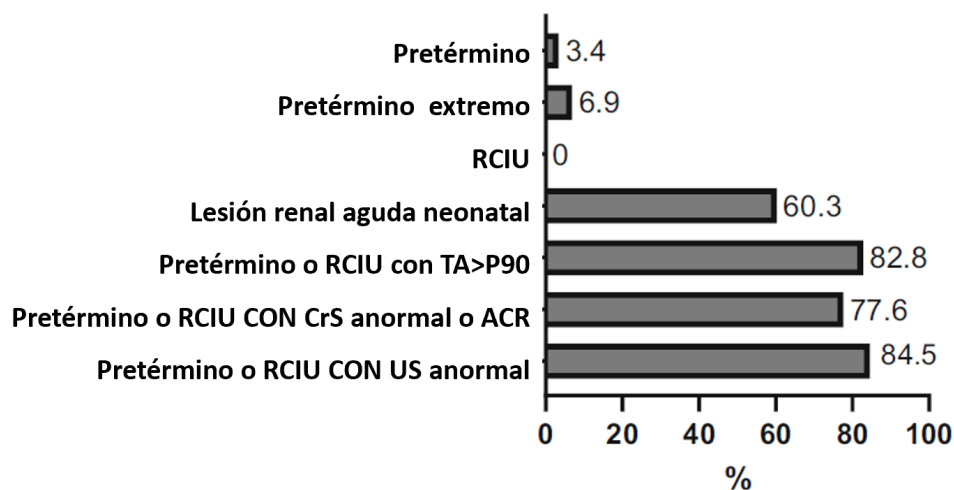
son prescritos exámenes adicionales biológicos o radiológicos pero lo son más frecuentemente en el contexto de IRA neonatal. En caso de IRA neonatal o de anomalías en los estudios, es frecuente la derivación a un especialista. Este cuestionario revela que los pediatras no adaptan su seguimiento en caso de PT o RCIU.

Tabla 2 Resultados de la encuesta

Respondieron en %		Pretérmino	Pretérmino <28 SDG	RCIU	LRA
Medición de TA y prevención	Cambios en la practica de medir TA	24		19	40.3
	Medición de TA<3 años	20.7		15.5	45
	Prevención específica acerca de riesgos CV	31			NA
	Prevención específica en crecimiento "Catch-up"	20.5			NA
Pruebas renales	Creatinina sérica	0	3.4	0	36.2
	Microalbuminuria	3.4	6.9	3.4	27.6
	Ultrasonido renal	1.8	1.8	3.5	28.1

TA, Presión arterial; CV, cardiovascular; NA, No contestaron específicamente para esta indicación; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; LRA (AKI), lesión renal aguda.

Esto lleva a discutir cómo optimizar el seguimiento a largo plazo de esta población.



CrS: creatinina sérica; ACR: microalbuminuria; US: ultrasonido renal

Fig. 1 Referencia a nefrología pediátrica

Presión sanguínea

Como se comentó antes, las indicaciones para medir PS no son modificadas por antecedente de prematuridad o RCIU y raramente son realizadas antes de los 3 años de edad. Sin embargo, las Guías Europeas y Americanas recomiendan medir la PS en niños saludables desde los 3 años de edad y antes en caso de historia de PT <32 sem EG o RCIU (8, 9). En cuanto a los resultados de nuestra encuesta, una de las explicaciones podría ser las dificultades asociadas con la medición de la PS en niños pequeños antes de los 3 años de edad, debido a que los pediatras de atención ambulatoria usualmente no tienen los dispositivos específicos adaptados, y con frecuencia es difícil lograr la aceptación del niño. Flynn et al. recomiendan mediciones repetidas durante las visitas en salud siguiendo modalidades estrictas para obtener valores de PS exactos (8). Estudios

adicionales son requeridos para evitar exceso de pruebas, clasificación errónea, y ansiedad parental, especialmente para niños menores de 3 años.

Hay evidencia importante asociando el nacimiento PT o RCIU con PS elevada durante la infancia y más tarde en la vida. Los mecanismos asociados con PS elevada en adultos nacidos PT o con RCIU son: número reducido de nefronas, glomeruloesclerosis, re-absorción de sodio aumentada, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, rigidez arterial aumentada, y disfunción endotelial (10,11). Un meta-análisis reciente, de Markopolou et al. En 2019, ha revelado que los adultos nacidos PT tienen presión sistólica 4.2 mmHg y diastólica 2.3 mmHg más altas en la adultez temprana así como presión sistólica y diastólica de 24 hrs. Más elevadas (12). Otro meta-análisis, en 2016, ha mostrado resultados similares dentro de la población adulta nacida EBP (13). Series sobre niños en edad escolar nacidos PT ya han descrito presión diastólica más elevada y descenso nocturno reducido de la PS (dipping) (14, 15). Aún un leve incremento de PS en niños o adultos jóvenes continúan más tarde en la vida y pueden progresar. Elevación modesta de la PS está asociada con riesgo cardiovascular aumentado y aumento doble de ictus (16).

Factores de riesgo cardiovascular y crecimiento compensatorio

Treinta por ciento de los respondedores proveen información específica acerca de factores de riesgo cardiovascular general. En efecto, en dos grandes estudios de cohorte poblacionales, los individuos nacidos PT tienen doble o triple de aumento en el riesgo de enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca isquémica en la adultez temprana (17). Las formas del síndrome metabólico tales como intolerancia a la insulina, aumento de la adiposidad corporal total, colesterol HDL menor, y colesterol total más alto o hipertrigliceridemia son más frecuentes en el adulto nacido prematuro o con RCIU comparados con la población general (2, 8, 19). Más aún, las RM de corazón en adultos nacidos con BPN muestran remodelación ventricular (20). En adultos nacidos PT o con BPN se encuentran alteraciones de la macro y microvasculatura como modificación del grosor de íntima-media, rigidez arterial aumentada, disfunción endotelial, y rarefacción capilar (21). Necesita subrayarse la conciencia de las consecuencias para la salud en la vida adulta y los hábitos de vida saludable deben ser promovidos desde edad temprana.

El crecimiento compensatorio o acelerado (crecimiento en ascenso que cruza centilos) puede tener efectos deletéreos a largo plazo si ocurre temprano en la vida, especialmente si se asocia con RCIU o prematuridad. En sujetos nacidos con RCIU, el crecimiento compensatorio empeora en la adultez joven con riesgo de obesidad, síndrome metabólico, o hipertensión (22). Sin embargo, el crecimiento compensatorio temprano está asociado con mejores resultados en neurodesarrollo en PT o BPN.

La estrategia óptima de nutrición aún no está determinada y debería ser investigada en estudios adicionales. El crecimiento necesita ser seguido con una tabla adecuada en todas las visitas. En caso de rápido ascenso con cruce de centiles de peso, se aconsejará actividad física regular y patrón dietario saludable adaptado (7).

Seguimiento renal a largo plazo

Exámenes biológicos o radiológicos adicionales son raramente realizados para el seguimiento renal en caso de historia médica neonatal. Hay varios estudios poblacionales asociando nacimiento PT o BPN con riesgo aumentado de ERC (23). En una cohorte de más de 4 millones de nacimientos entre 1973 y 2014, de Crump et al. en 2019, el riesgo de ERC en la adultez media es doble o triple en caso de nacimiento PT y EPT (5). En un estudio incluyendo 5352 participantes, adolescentes MBP ya tienen grandes posibilidades de tasa de FGRe disminuida a menos de 90/ml/min/1.73 m², aún después de ajuste multivariado (24). Bacchetta et al. midieron el clearance de inulina a los 7 años de edad en niños PT. Describen FGRe más bajo en caso de RCIU aún si toda la población está dentro del rango normal (25). En series que incluyen números limitados de pacientes, significativa elevación de cistatina C también se encuentra en niños de edad escolar nacidos EBPN (26, 27). Un volumen renal reducido, considerado marcador de número menor de nefronas, fue enfatizado en varios estudios en adultos en caso de nacimiento PT o RCIU (15, 27). La microalbuminuria es un factor reconocido como responsable de progresión de ERC. En efecto, el riesgo de presentar microalbuminuria es aumentado un 80% en caso de neonatos PT o RCIU (5, 28). En caso de microalbuminuria, el uso de inhibidores de renina-angiotensina puede enlentecer la progresión de la ERC.

Aunque hay creciente evidencia que asocia el nacimiento PT o RCIU con ERC, no hay consenso acerca del programa óptimo de seguimiento renal. Resumimos en la Tabla 1 las principales recomendaciones disponibles en la literatura actual.

IRA

En caso de IRA neonatal, la PS, el seguimiento biológico, y la derivación al nefrólogo infantil son más frecuentes según nuestra encuesta. Desafortunadamente, IRA es ampliamente ignorada en la mayoría de las UCIN. Esto puede explicarse parcialmente por la existencia de múltiples y sucesivas definiciones de IRA neonatal, limitaciones asociadas con la definición actual basada en creatinina sérica y diuresis. El diagnóstico neonatal de IRA frecuentemente está ausente en la historia médica neonatal (solo 13.5%) y no es transmitido a los pediatras generales (29). La derivación a un nefrólogo infantil desde la unidad neonatal todavía es baja pese a que la IRA neonatal es frecuente. En efecto, el estudio AWAKEN, que incluye 4273 neonatos, ha reportado 29.9% de frecuencia de IRA basados en la definición KDIGO neonatal (30). Previamente, IRA era considerada una injuria completamente reversible en caso de creatinina normal al alta. En realidad, aún en caso de una normalización biológica inicial, existen mecanismos persistentes de reparación anormal con activación de fibroblastos y daño renal permanente. En diferentes poblaciones, como las de cuidado intensivo pediátrico y de adulto, IRA está asociada con ERC (31). Los datos del área neonatal están mayormente basados en estudios observacionales. El FGR por debajo de 60 ml/min/1.73 m² está descrito en 20% de los sobrevivientes a IRA neonatal en la edad escolar (32). El estudio FANCY, un estudio pequeño controlado que incluyó 54 pacientes, muestra que IRA está asociada con 4.5 veces mayor riesgo de disfunción renal (33). Son necesarios otros estudios para confirmar estos resultados. Sin embargo, el diagnóstico de IRA debería ser considerado una segunda injuria, y los bebés diagnosticados con IRA neonatal debieran ser considerados como un sub-grupo en riesgo mayor de ERC con un seguimiento específico (4).

Limitaciones y perspectivas

Este estudio incluye un número limitado de practicantes de pediatría general provenientes de una población homogénea probablemente reflejando prácticas comunes en el ámbito ambulatorio.

Aún con evidencia creciente, en los últimos 10 años, sobre las consecuencias a largo plazo renal y cardiovascular asociadas con nacimiento PT o RCIU, el nivel de evidencia de la literatura actual está basada mayormente en cohortes poblacionales y pequeños estudios retrospectivos. No hay actualmente guías específicas de seguimiento cardiovascular y renal provenientes de organizaciones profesionales para estos pacientes que constituyen el 10% de la población.

Es necesaria la conciencia médica (entre neonatólogos, pediatras y médicos de adultos), pero es importante no aumentar la ansiedad familiar ni asociar la prematurez con futuro adulto sistemáticamente “enfermo”.

Conclusión

El seguimiento renal y cardiovascular provisto por pediatras en caso de PT, RCIU e IRA neonatal puede ser favorecido en la atención ambulatoria. Esta encuesta enfatiza la necesidad de generar conciencia acerca de estas consecuencias silentes y a largo plazo entre pediatras, neonatólogos, y proveedores de atención primaria a los adultos. Este artículo exploró la evidencia actual de asociación entre nacimiento PT o BPN e hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad no-comunicable, disfunción renal, o ERC. Las recomendaciones de seguimiento en la literatura son resumidas haciendo foco en la medición regular de la PS y la promoción de hábitos de vida saludables en el área ambulatoria pero aún no se ha llegado a un consenso.

Referencias

1. Goyal D, Limesand SW, Goyal R (2019) Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol* 242(1):T105–T119. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0009>
2. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 334(8663):577–580. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90710-1)
Eur J Pediatr
3. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S (1988) Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1(4Pt1): 335–347. <https://doi.org/10.1093/ajh/1.4.335>
4. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL (2015) Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* 136(2):e463–e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
5. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K (2019) Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into midadulthood: national cohort study. *BMJ* 365:l1346. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1346>
6. Brenner BM, Charlton J, Luyckx V, Manfellotto D, Perico N, Remuzzi G, Somaschini M, Valensise H, Allegaert K, Benedetto C et al (2017) The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron Clin Pract* 136(1):3–49. <https://doi.org/10.1159/000457967>

7. Carmody JB, Charlton JR (2013) Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 131(6): 1168–1179. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0009>
8. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, SimasekM, Thaker VV, Urbina EM, Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children (2017) Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 140(3): e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
9. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34(10):1887–1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
10. Crisafulli A, Bassareo PP, Calcaterra G, Kelleher S, Mercurio G (2019) Factors predisposing to hypertension in subjects formerly born preterm: renal impairment, arterial stiffness, endothelial dysfunction or something Else? *Curr Hypertens Rev*. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190627140523>
11. Simonetti GD, Luigi R, Daniel S, Mathias N, Frey Felix J (2008) Mohaupt Markus G. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 52(4):625–630. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114983>
12. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Sihanidou T (2019) Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 210:69–80.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>
13. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, Evensen KA, van der Pal S, Grunau RE, APIC Adults Born Preterm International Collaboration et al (2016) Blood pressure in young adults born at very low birth weight. *Hypertension*. 68(4):880–887. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08167>
14. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A (2007) Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 151(4):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.003>
15. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, Vampée M (2019) Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 34(10):1765–1776. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04293-9>
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903–1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
17. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE (2014) Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol* 29(4):253–260. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9892-5>
18. Sipola-LeppänenM, VääräsmäkiM, TikanmäkiM, Matinolli H-M, Miettola S, Hovi P, Wehkalampi K, Ruokonen A, Sundvall J, Pouta A et al (2015) Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol* 181(11):861–873. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu443>

19. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N (2013) Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 131(4):e1240–e1263. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2177>
20. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, McCormick K, Wilkinson AR, Singhal A, Lucas A, Smith NP, Neubauer S, Leeson P (2013) Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 127(2):197–206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
21. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F (2018) Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev* 14(4):219–226. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652>
22. Singhal A (2017) Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. *Ann Nutr Metab* 70(3):236–240. <https://doi.org/10.1159/000464302>
23. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR (2009) Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 54(2):248–261. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.042>
24. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 31(9):1509–1516. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3384-7>
25. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, Kassaï B, Putet G, Cochat P (2009) Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int* 76(4):445–452. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.201>
26. Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H (2019) Effects of prenatal growth status on subsequent childhood renal function related to high blood pressure. *J Korean Med Sci* 34(25):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e174>
27. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P (2016) Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol* 31(11):2119–2126. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3413-6>
28. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ETM, Frölich M, van der Heijden BJ, Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2005) Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *JASN*. 16(9): 2762–2768. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090783>
29. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR (2014) Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(12):2036–2043. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190514>
30. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, Chishti AS, Woroniecki R, Mammen C, Swanson JR (2017) Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 1(3):184–194. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30069-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X)
31. Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR (2018) Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr* 30(2):236–240. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000587>
32. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C (2017) The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol* 32(2):227–241. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3298-9>

33. HarerMW, Pope CF, ConawayMR, Charlton JR (2017) Follow-up of acute kidney injury in neonates during childhood years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 32(6): 1067–1076. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3603-x>



Renal follow-up in pediatrician practice after discharge from neonatology units: about a survey

Aurélie De Mul¹ · Paloma Parvex¹ · Alexandra Wilhelm-Bals¹ · Marie Saint-Faust²

Received: 15 December 2019 / Revised: 11 March 2020 / Accepted: 15 April 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

There is growing evidences of long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity, intra-uterine growth restriction, and neonatal acute kidney injury (AKI). We performed an online survey to describe current pediatric management in this population, sent to 148 ambulatory pediatricians in Geneva. Among the 40% of pediatricians who completed the survey, 43% modify their blood pressure measurement practice in case of neonatal acute kidney injury, 24% and 19% in a context of prematurity or intra-uterine growth restriction, respectively. Twenty-five percent provide information about cardiovascular risk factors or catch up growth. In case of prematurity or intra-uterine growth restriction, renal tests (ultrasound, serum creatinine, micro albuminuria) or referral to nephrologist were realized by less than 5% of the pediatricians. For neonatal acute kidney injury, renal tests, and referral to specialists are performed by 30 and 60% of pediatricians, respectively. When prematurity or intra-uterine growth restriction was associated with abnormal blood pressure or abnormal renal tests, the referral to the specialist reached 80%.

Conclusion: Ambulatory renal and cardio-vascular follow-up in case of neonatal medical history can be enhanced, with necessity to raise awareness and to edict guidelines available to pediatricians.

What is Known:

- There is a compelling evidence of long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity and low birth weight.
- Specific cardiovascular and renal follow-up guidelines, coming from professional organizations, are currently not available for these patients.

What is New:

- Pediatricians in ambulatory setting do not adapt their renal and cardiovascular follow-up in case of neonatal medical history.
- There is a necessity to raise awareness about these long-term consequences among pediatricians and to edict guidelines available to them.

Keywords Infant, premature · Infant, low birth weight · Acute kidney injury · Blood pressure

Abbreviations

AKI Acute kidney injury
BP Blood pressure

CKD Chronic kidney disease
IUGR Intra-uterine growth restriction
LBW Low Birth weight

Communicated by Mario Bianchetti

✉ Aurélie De Mul
Marie.Saint-Faust@hcuge.ch

Paloma Parvex
Paloma.parvex@hcuge.ch

Alexandra Wilhelm-Bals
Alexandra.Wilhelm-Bals@hcuge.ch

¹ Pediatric Nephrology Unit, Geneva University Hospital, Rue Willy-Donzé 6, 1205 Geneva, Switzerland

² Neonatal Intensive Care Unit, Geneva University Hospital, Rue Willy-Donzé 6, 1205 Geneva, Switzerland

Introduction

Ten percent of the population in industrial countries is born preterm. Due to remarkable advances in neonatal intensive care, most of them survive into adulthood without major morbidity. Attention has been focused on long-term neurodevelopmental outcomes, but morbidity related to long-term cardiovascular and renal consequences is not fully determined and under recognized by clinicians. These consequences are thought to originate from fetal programming. The structural and physiological changes, associated with environmental conditions occurring during fetal critical phase of

development, persist, and predispose to disease later in adult life [1]. In the Barker hypothesis, cardiovascular event or obesity in adulthood and intra-uterine growth restriction (IUGR) are related [2]. In the Brenner hypothesis, prematurity or IUGR are related with the risk of chronic kidney disease (CKD) in adulthood [3]. Indeed, preterm or low birth weight (LBW) babies have a reduced nephron mass (oligonephronia), due to incomplete nephrogenesis. This leads to hyper filtration and hypertrophy of the remaining units. When this adaptive and short-term compensation mechanism is exceeded, glomerular injury arises with systemic hypertension, proteinuria, and finally glomerulosclerosis and CKD. Furthermore, premature infants are at high risk of AKI due to several factors including reduced nephron number, tubular immaturity, impaired glomerular vasoregulation, and the presence of post-natal renal insults as nephrotoxic medications, asphyxia, or patent ductus arteriosus [4].

There is a growing clinical evidence of long-term renal and cardiovascular consequences in case of prematurity, intra-uterine growth restriction, or neonatal AKI. We postulate that

these data are under recognized by clinicians and that the follow-up of this population can be optimized. Our aim is to better understand the extent of knowledge of pediatricians in this field; therefore, we conducted an online survey to evaluate the current follow-up conducted in pediatrician practice in Geneva, Switzerland and summarize the recommendations available in the literature (Table 1) [5–7].

Methods

Pediatric nephrologists and neonatologists at the Geneva University Hospital have designed an online survey. The survey includes questions about blood pressure (BP) measurement in children, prevention of cardiovascular risk factors, use of biological or radiological exams for renal follow-up, and condition for referral to pediatric nephrologist, in case of intra-uterine growth restriction, prematurity, and neonatal acute kidney injury (AKI) (Supplementary file).

Table 1 Summary of recommendations

	Crump et al., BMJ 2019 [5]	Brenner et al., Nephron Clin Pract 2017 [6]	Carmody et al., Pediatrics 2013 [7]
Blood Pressure	<ul style="list-style-type: none"> • Maintain well-controlled BP 	<ul style="list-style-type: none"> • Annual BP measurement at least from 3 years of age for IUGR, LBW, and preterm • Initiation of a screening < 1 year of age, if < 32 weeks of GA, VLBW, or neonatal AKI 	<ul style="list-style-type: none"> • BP monitoring at each preventive health care visit
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> • Review of neonatal history • Avoidance of nephrotoxicity and exacerbating factors (DHD, UTI) • Reduction of <ul style="list-style-type: none"> ○ Obesity ○ Diabetes ○ Dyslipidemia ○ Anemia ○ Smoking 	<ul style="list-style-type: none"> • Review of neonatal history • Avoidance of nephrotoxicity • Healthy lifestyle promotion <ul style="list-style-type: none"> ○ Low salt, reduced carbohydrates, and saturated fat diet ○ Physical activity promotion ○ Avoidance of rapid weight gain in infancy and early childhood ○ Smoking avoidance 	<ul style="list-style-type: none"> • Review of neonatal history • Growth parameters with BMI • Counseling for modifiable risk factors of CKD progression <ul style="list-style-type: none"> ○ Obesity ○ Hypertension ○ Smoking
Renal monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • SCr, cystatin C, or ACR 	<ul style="list-style-type: none"> • If high BP, neonatal AKI, PU, or associated renal anomalies • Every 2 years until school age and after 18 • Renal function, PU, and ACR • Baseline renal US and an individual adapted follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-year-old and adolescent visit • More frequently if AKI, chronic disease, obesity, pre-hypertension • SCr, cystatin C, and ACR
Referral to nephrologist	<ul style="list-style-type: none"> • No specific recommendations 	<ul style="list-style-type: none"> • Prompt referral to a pediatric nephrologist in case of any abnormalities in kidney function or US 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained BP > 95 percentile • ACR or PU • Elevated SCr or cystatin C • Abnormal US

ACR, microalbuminuria; AKI, acute kidney injury; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; DHD, dehydration; IUGR, intra-uterine growth restriction; GA, gestational age; LBW, low birth weight; PU, proteinuria; SCr, serum creatinine; VLBW, very low birth weight; US, ultrasound; UTI, urinary tract infection

The survey was sent by e-mail to all pediatricians working in an ambulatory setting in Geneva. Retired physicians were excluded. Three reminder e-mails were sent 10 days apart to enhance the response rate. The collected data were anonymized.

As the survey was addressed to physicians but not to patients, and, therefore, according to the Swiss regulations and our ethical commission on human research from the state of Geneva (Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain, CCER), it was not required to obtain an ethical approbation.

Based on a study population of 148 pediatricians, a 40% response rate was necessary to achieve a 95% of confidence level and a 10% of confidence interval. Descriptive statistics were performed and all categorical variables are expressed results as frequencies. Data were analyzed using STATA version 14.0 (StatCorp, College Station, Tx).

Results

Fifty-eight pediatricians have completed the survey (40% response rate), and no missing answers in the questionnaire were reported. Regarding professional experience, 77.5% of the responders have worked for more than 5 years in an ambulatory setting. Sixty-six percent of them used to work in a neonatal intensive care unit for more than 6 months. Results are presented in Table 2.

A total of 53.5% of the responders declared to measure BP annually from 3 years of age. About 10% of pediatricians admit never measuring BP during ambulatory visits, and 3.4% of them only measure BP in case of symptoms suggestive of elevated BP. BP measurement is generally not affected by a medical history of prematurity or IUGR, but 43% of the pediatricians modify their BP measurement practice in case of neonatal AKI. A small proportion tends to measure BP before 3 years of age for these indications.

In case of prematurity or IUGR, 31% of the responders provide a specific prevention about general cardiovascular risk, and 20.5% specific information about the risk associated with catch-up growth.

In case of prematurity, extreme prematurity or IUGR, renal ultrasound, serum creatinine, and microalbuminuria screenings are rarely prescribed for renal follow-up. However, in case of neonatal AKI, these exams are more frequently performed.

The direct referral to a pediatric nephrologist in case of prematurity or IUGR is poor, but when associated with an abnormal blood pressure or an abnormal follow-up exam, the referral to the specialist is higher. Conversely, 60% tend to refer in case of neonatal AKI (Fig. 1).

Discussion

Through the survey, we intent to present an overview of the pediatric practice in Geneva of patients born preterm, with IUGR or with a history of neonatal AKI requiring regular assessment during childhood. The principal recommendations available in the literature are summarized in Table 1 [5–7]. Most authors recommend to follow blood pressure, monitor renal function, and give prevention advices to families. The exact targets and the way to achieve them are however not codified yet.

Our survey highlighted that most pediatricians in an ambulatory setting do not modify BP measurement indication in case of IUGR or prematurity. Only 20 to 30% of the pediatricians provide specific information about cardiovascular risk factors and catch up growth. Additional biological or radiological exams are rarely prescribed but more frequently in the context of neonatal AKI. In case of neonatal AKI or in case of work-up anomalies, referral to pediatric nephrologist is frequent. This questionnaire reveals that pediatricians do not actually adapt their follow-up in case of prematurity or IUGR.

Table 2 Survey results

Answers in %		Preterm	Preterm < 28 GA	IUGR	AKI
BP measurement and prevention	Change in BP measurement practice	24		19	40.3
	BP measurement < 3 years	20.7		15.5	45
	Specific prevention about CV risk factors	31			NA
	Specific prevention about catch-up growth	20.5			NA
Renal tests	Serum creatinine	0	3.4	0	36.2
	Microalbuminuria	3.4	6.9	3.4	27.6
	Renal ultrasound	1.8	1.8	3.5	28.1

BP, blood pressure; CV, cardiovascular; NA, non-specifically asked for this indication

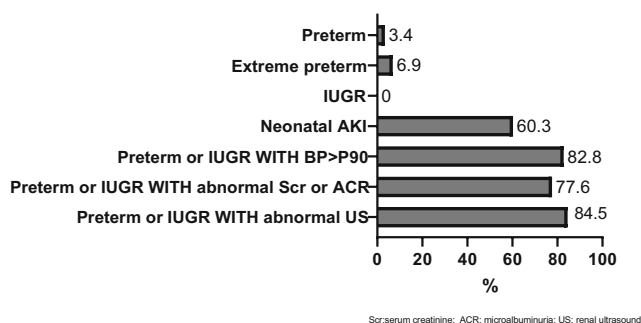


Fig. 1 Referral to pediatric nephrologist

This leads to discussion about how to optimize the long-term follow-up for this population.

Blood pressure

As described above, indications to BP measurement are not modified by history of prematurity or IUGR and rarely performed before 3 years of age. However, European and American guidelines recommend to measure BP in healthy children from 3 years of age and before in case of history of prematurity less than 32 weeks of gestation or IUGR [8, 9]. Regarding the results of our survey, one of the explanations could be the difficulties associated with BP measurement in small children before 3 years of age, because pediatricians in ambulatory setting usually do not have specific adapted devices, and the compliance of the child is often difficult to gain. Flynn et al. recommend repeated measures during well-care child visit following strict modalities to obtain accurate BP values [8]. Additional studies are required to avoid over testing, misclassification, and parental anxiety, especially for children less than 3 years.

There is compelling evidence associating preterm birth or IUGR to elevated blood pressure during infancy and later in life. Mechanisms associated with elevated BP in adults born preterm or with IUGR are: reduced number of nephron, glomerulosclerosis, increased sodium reabsorption, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, increased arterial stiffness, and endothelial dysfunction [10, 11]. A recent meta-analysis, by Markopoulou et al. in 2019, has revealed that adults born preterm have 4.2 mmHg higher systolic and 2.3 mmHg higher diastolic pressure into early adulthood as well as higher 24-h systolic and diastolic pressure [12]. Another meta-analysis, in 2016, has shown similar results within adults born LBW population [13]. Series on school-age children born preterm have already described higher diastolic pressure and reduced nocturnal decrease of blood pressure (dipping) [14, 15]. Even a slight increase of BP in children or young adults tracks later into life and may progress. Modest rise of BP is associated with an increased cardiovascular risk and a twofold rise of stroke [16].

Cardiovascular risk factors and catch-up growth

Thirty percent of the responders provide specific information about general cardiovascular risk factors. Indeed, in 2 large population-based cohort studies, individuals born preterm have a two- to threefold increased risk of cerebrovascular disease and ischemic heart disease in young adulthood [17]. Features of metabolic syndrome such as insulin intolerance, increased whole body adiposity, lower HDL cholesterol, and higher total cholesterol or hypertriglyceridemia are more frequent in the adult born preterm or with IUGR compared with the general population [2, 18, 19]. Furthermore, cardiac magnetic resonances performed on adults born with LBW show ventricular remodeling [20]. Macro and microvasculature alterations are found in adults born preterm or with LBW as modification of intima-media thickness, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, and capillary rarefaction [21]. Awareness of the consequences for health in adult life need to be highlighted and healthy lifestyle habits promoted from an early age.

Catch up growth or accelerated growth (growth upward centile crossing) can have long-term detrimental effects if occurring in the early life, especially when associated with IUGR or prematurity. In subjects born with IUGR, catch-up growth worsens in young adulthood with risk of obesity, metabolic syndrome, or hypertension [22]. However, early catch-up growth is also associated with better neurodevelopmental outcomes in preterm or LBW.

The optimal nutrition strategy is not yet determined and should be investigated in additional studies. Growth needs to be followed with an appropriate chart at every visit. In case of rapid upward crossing of weight centiles, regular physical activity and adapted healthy dietary pattern will be counseled [7].

Long-term renal follow-up

Additional biological or radiological exams are rarely performed for renal follow-up in case of neonatal medical history. There are several population based studies associating preterm birth or LBW with an increasing risk of CKD [23]. In a cohort of more than 4 million births between 1973 and 2014, by Crump et al. in 2019, the CKD risk into mild adulthood is two- and threefold higher in case of preterm and extremely preterm birth [5]. In a study including 5352 participants, LBW adolescents have already greater odds for decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) under 90 ml/min/1.73 m², even after multivariate adjustment [24]. Bacchetta et al. have measured inulin clearance at 7 years of age in preterm children. They describe lower eGFR in case of IUGR even if the whole population is within the normal range [25]. In series including limited number of patients, significant higher

cystatin C is also found in school-age children born with ELBW [26, 27]. A reduced renal volume, considered a marker of reduced number of nephrons, was emphasized in several studies in adults in case of preterm birth or IUGR [15, 27]. Microalbuminuria is a recognized factor responsible for CKD progression. Indeed, the risk to present microalbuminuria is increased by 80% in case of preterm or IUGR neonates [5, 28]. In case of microalbuminuria, the use of renin-angiotensin inhibitors may slow CKD progression.

Even if there is growing evidence associating preterm birth or IUGR with CKD, there is no consensus on the optimal renal follow-up schedule. We summarized in Table 1 the main recommendations available in the current literature.

AKI

In case of neonatal AKI, the BP, the biological follow-up, and the referral to pediatric nephrologist are more frequent according our survey. Unfortunately, AKI is widely under-recognized in most of the neonatal units. This can be partially explained by the existence of multiple and successive neonatal AKI definitions, limitations associated with the current serum creatinine, and diuresis-based definition. Neonatal AKI diagnosis is frequently lacking in the neonatal medical record (only 13.5%) and not transmitted to general practitioners [29]. The referral to the pediatric nephrologist from neonatal unit is still poor even though neonatal AKI is frequent. Indeed, the AWAKEN study, including 4273 neonates, has reported 29.9% of AKI rate based on neonatal KDIGO definition [30]. Previously, AKI was considered a complete reversible injury in case of normal serum creatinine at discharge. In fact, even in case of initial biological normalization, persistent abnormal repair mechanisms exist with fibroblast activation and permanent renal damage. In different populations, as adult and pediatric intensive care, AKI is associated with CKD [31]. Data in the neonatal setting are mostly based on observational studies. GFR below 60 ml/min/1.73 m² is described in 20% of school-age neonatal AKI survivors [32]. The FANCY study, a small controlled study including 54 patients, shows that AKI is associated with 4.5 times higher risk of renal dysfunction [33]. Other studies are necessary to confirm these results. However, AKI diagnosis should be considered a second hit injury, and neonatal AKI diagnosed patients considered a subgroup at higher risk of CKD with a specific follow-up [4].

Limitations and perspectives

This study includes a limited number of general pediatric practitioners coming from a homogenous population probably reflecting common practices in the ambulatory setting.

Even if there is growing evidence, in the last 10 years, on long-term cardiovascular and renal consequences associated with preterm birth or IUGR, current literature level of evidence is based mostly on population-based cohorts and small retrospective studies. There are currently no specific cardiovascular and renal follow-up guidelines coming from professional organizations for these patients accounting for almost 10% of the population.

If medical awareness (among neonatologists, pediatricians, and adult practitioners) is needed, it is important not to increase family anxiety and not to associate prematurity with a systematic future “sick” adult.

Conclusion

Renal and cardiovascular follow-up provided by pediatricians in case of prematurity, IUGR, and neonatal AKI can be enhanced in the ambulatory setting. This survey emphasizes the need to raise awareness about these long-term and silent consequences among pediatricians, neonatologists, and adult primary care providers. This article browsed the current evidence of association between preterm birth or LBW and hypertension, obesity, metabolic syndrome, non-communicable disease, renal dysfunction, or CKD. Follow-up recommendations in the literature are summarized with a focus on regular BP measurement and the promotion of healthy lifestyle habits in the ambulatory setting but have not reached a consensus so far.

Authors' contribution All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by Aurélie De Mul and Marie Saint-Faust. The first draft of the manuscript was written by Aurélie De Mul, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

References

1. Goyal D, Limesand SW, Goyal R (2019) Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol* 242(1):T105–T119. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0009>
2. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 334(8663):577–580. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90710-1)

3. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S (1988) Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1(4Pt1):335–347. <https://doi.org/10.1093/ajh/1.4.335>
4. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL (2015) Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics* 136(2):e463–e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
5. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K (2019) Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ* 365:11346. <https://doi.org/10.1136/bmj.11346>
6. Brenner BM, Charlton J, Luyckx V, Manfellotto D, Perico N, Remuzzi G, Somaschini M, Valensise H, Allegraert K, Benedetto C et al (2017) The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron Clin Pract* 136(1):3–49. <https://doi.org/10.1159/000457967>
7. Carmody JB, Charlton JR (2013) Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 131(6):1168–1179. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0009>
8. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM, Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children (2017) Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 140(3):e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
9. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancina G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34(10):1887–1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
10. Crisafulli A, Bassareo PP, Calcaterra G, Kelleher S, Mercurio G (2019) Factors predisposing to hypertension in subjects formerly born preterm: renal impairment, arterial stiffness, endothelial dysfunction or something else? *Curr Hypertens Rev*. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190627140523>
11. Simonetti GD, Luigi R, Daniel S, Mathias N, Frey Felix J (2008) Mohaupt Markus G. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 52(4):625–630. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114983>
12. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T (2019) Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 210:69–80.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>
13. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, Evensen KA, van der Pal S, Grunau RE, APIC Adults Born Preterm International Collaboration et al (2016) Blood pressure in young adults born at very low birth weight. *Hypertension*. 68(4):880–887. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08167>
14. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A (2007) Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 151(4):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.003>
15. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, Vampée M (2019) Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 34(10):1765–1776. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04293-9>
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
17. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE (2014) Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol* 29(4):253–260. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9892-5>
18. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Matinoli H-M, Miettola S, Hovi P, Wehkalampi K, Ruokonen A, Sundvall J, Pouta A et al (2015) Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol* 181(11):861–873. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu443>
19. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N (2013) Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 131(4):e1240–e1263. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2177>
20. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, McCormick K, Wilkinson AR, Singhal A, Lucas A, Smith NP, Neubauer S, Leeson P (2013) Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 127(2):197–206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
21. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F (2018) Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev* 14(4):219–226. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652>
22. Singhal A (2017) Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. *Ann Nutr Metab* 70(3):236–240. <https://doi.org/10.1159/000464302>
23. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR (2009) Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 54(2):248–261. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.042>
24. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 31(9):1509–1516. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3384-7>
25. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, Kassai B, Putet G, Cochat P (2009) Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int* 76(4):445–452. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.201>
26. Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H (2019) Effects of prenatal growth status on subsequent childhood renal function related to high blood pressure. *J Korean Med Sci* 34(25):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e174>
27. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P (2016) Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol* 31(11):2119–2126. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3413-6>
28. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ETM, Frölich M, van der Heijden BJ, Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2005) Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *JASN*. 16(9):2762–2768. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090783>
29. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR (2014) Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(12):2036–2043. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190514>
30. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, Chishti AS, Woroniecki R, Mammen C, Swanson JR (2017) Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury

- (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 1(3):184–194. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30069-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X)
31. Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR (2018) Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr* 30(2):236–240. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000587>
 32. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C (2017) The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol* 32(2):227–241. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3298-9>
 33. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR (2017) Follow-up of acute kidney injury in neonates during childhood years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 32(6):1067–1076. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3603-x>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.