

Factores asociados a las anomalías congénitas del riñón y vías urinarias

Factors associated to congenital anomalies of the kidney and urinary tract

María del Carmen Saura Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1597-4353>

Guillermo Ramón González Ojeda¹ <http://orcid.org/0000-0001-7741-9684>

Isandra Viera Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0003-1783-4047>

¹Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: mariacsaura@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica constituye un problema de salud a nivel mundial. La etiología en infantes difiere de la del adulto, en ellos predominan las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias, sobre todo en los menores de cinco años.

Objetivo: Reflexionar sobre los factores relacionados con el riesgo de tener hijo con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.

Método: Durante 2022, se realizó un estudio de reflexión, a partir de la revisión teórica y la experiencia práctica de los autores en relación con el diagnóstico de la enfermedad renal crónica oculta en Pediatría secundaria a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.

Resultados: Es importante que el equipo de trabajo encargado de la atención médica a las gestantes identifique los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas renales y de las vías urinarias. Se demostró la importancia de cada una de estas situaciones en la afectación de la nefrogénesis.

Conclusiones: El conocimiento de los factores asociados a tener hijos con CAKUT favorece la prevención y el diagnóstico precoz de este grupo de defectos congénitos.

Palabras clave: CAKUT, anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, factores de riesgo, prevención, diagnóstico precoz.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease is a global health problema. The etiology in infants differs from that in adults, congenital kidney and urinary tract anomalies predominate in them, especially in children under five years of age.

Objective: To reflect on the factors related to the risk of having a child with congenital kidney and urinary tract anomalies.

Methods: During 2022, a reflection study was carried out, based on the theoretical review and practical experience of the authors in relation to the diagnosis of occult chronic kidney disease in Pediatrics secondary to congenital renal and urinary tract anomalies.

Results: It is important that the work team in charge of medical care for pregnant women identifies the risk factors associated with congenital kidney and urinary tract anomalies. The importance of each of these situations in affecting nephrogenesis was demonstrated.

Conclusions: Knowledge of the factors associated with having children with CAKUT favors the prevention and early diagnosis of this group of congenital defects.

Keywords: CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, risk factors, prevention, early diagnosis.

Recibido: 16/02/2023

Aceptado: 11/09/2023

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud, con características diferentes en cada época de la vida. Los datos epidemiológicos en infantes a nivel mundial son limitados, y los que hay subestiman los valores reales. El carácter asintomático en la primera etapa de la enfermedad influye en este subregistro.

La etiología en la edad pediátrica es diferente a la del adulto. En los infantes, de forma general, predominan las anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, reconocidas en la literatura actual como CAKUT, (por sus siglas en inglés, *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*). Constituye uno de los defectos congénitos más frecuentes identificados en humanos, ocurre alrededor de 3 a 6 x 1 000 nacidos vivos y establece 20 % a 30 % de todas las anomalías identificadas en el período neonatal.⁽¹⁾

Se considera que representa aproximadamente 50 % de los casos de ERC en niños.⁽²⁾ Aunque en Cuba, las estadísticas pediátricas se limitan a los pacientes en terapia sustitutiva renal, se entiende su principal etiología en el infante menor de cinco años.⁽³⁾ Investigaciones realizadas en el centro del país informan afectación de la función renal en un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico.⁽⁴⁾

El amplio espectro fenotípico de las CAKUT indica que se trata de un proceso complejo. Su aparición se explica por tres factores que no se excluyen mutuamente, sino que probablemente concurren: una obstrucción del tracto urinario temprana en la formación renal, una anomalía global en el desarrollo embrionario renal secundario a mutaciones en los genes que lo controlan y la presencia de alteraciones en el ambiente uterino, determinados por la exposición materna a diversos factores asociados al desarrollo de las CAKUT.^(5,6)

Es por ello que este artículo tiene como **objetivo** reflexionar sobre los factores relacionados con el riesgo de tener hijo con CAKUT, con el propósito de dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿El conocimiento de los factores asociados a tener hijos con CAKUT contribuye a la prevención de este tipo de defecto congénito y a disminuir el fenómeno de la enfermedad renal crónica oculta en Pediatría?

Métodos

Se realizó un estudio de reflexión a partir de la revisión teórica y la experiencia práctica de los autores, que les permitió concebir una argumentación deliberada respecto a los retos a afrontar por la ciencia en relación con el diagnóstico de la enfermedad renal crónica oculta en Pediatría secundaria a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias. Se realizó durante 2022. Para cumplimentar la idea de la investigación acorde con la estrategia metodológica utilizada, se combinaron métodos teóricos y empíricos de la investigación científica como el analítico-sintético, el inductivo-deductivo, el análisis documental y el enfoque sistémico.

Los datos se obtuvieron a partir de la revisión bibliográfica, efectuada en las bases de datos de *Google Académico*, *PubMed- MEDLINE* y *SciELO*, de artículos relacionados con la temática, publicados a texto completo, en español e inglés, con la limitación temporal de los últimos cinco años (2019-2023).

Los principios éticos constituyeron los pilares de los autores para realizar la observación sistemática y la aplicación de sus experiencias prácticas en la confección de este documento.

Resultados

Estudiar los aspectos relacionados con la nefrogénesis, le permite a la comunidad científica profundizar en los aspectos relacionados con la prevención y el diagnóstico precoz de la ERC secundaria a CAKUT. Se considera que los genes esenciales para el desarrollo renal están sujetos a modificaciones genéticas, ambientales y epigenéticas que podrían alterar su regulación y resultar en una mayor susceptibilidad a CAKUT, las que se caracterizan por una importante variabilidad fenotípica incluida la intraindividual e interindividual.⁽⁵⁾ De ahí la importancia de evaluar el antecedente familiar de este tipo de defecto congénito en las gestantes sin especificar en el fenotipo, así como cumplir los

protocolos de estudios en cada paciente, sin olvidar que pueden concurrir diferentes tipos de CAKUT en un mismo paciente.

El útero es el primer hábitat de todo ser humano. Las condiciones uterinas son tan importantes como los genes para determinar cuál será el desarrollo futuro de cada individuo.

Una variedad de agresiones que incluyen las alteraciones del estado nutricional materno, características de la dieta, enfermedades agudas y crónicas de la gestante, además de la exposición a sustancias como el tabaco, el alcohol y otras drogas, se asocian a un mayor riesgo de anomalías congénitas en general y de las renales, en particular.⁽⁷⁾ Le corresponde al grupo básico de trabajo en la Atención Primaria de Salud realizar la dispensarización de estos riesgos, establecer las acciones de salud correspondientes y modificarlos, lo que garantiza la prevención, no solo de las malformaciones congénitas, sino de otras enfermedades que comprometen la calidad de vida del recién nacido, incluso en etapas posteriores de la vida, hasta la adultez.

Los elevados niveles de glucosa sanguínea materna constituyen un riesgo importante. Aunque pueden existir diferentes mecanismos, se relaciona con mutaciones a nivel del gen HNF1 β que pueden comprometer la interacción recíproca entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico, considerado crucial en la formación renal y sus vías excretoras.

Sin embargo, la ganancia de peso excesiva no muestra resultados similares. Su riesgo se incrementa si se asocia a otros factores como la *Diabetes Mellitus* y el hábito de fumar.⁽⁸⁾

Existen evidencias científicas que avalan la relación entre la malnutrición por exceso con la *Diabetes Mellitus* y la hipertensión arterial; situación que traerá como resultado complicaciones para la gestante y el futuro bebé, donde las CAKUT pueden presentarse.

Los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian con el bajo peso al nacer, menor edad gestacional y mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida. Algunos autores describen asociaciones con las CAKUT. Los mecanismos involucrados son poco

conocidos, pero la regulación epigenética de la expresión génica puede desempeñar un papel importante.^(9,10)

La dieta materna se relaciona directamente con la nutrición del feto. Las madres con afectación en su estado nutricional, con dietas bajas en proteínas tienen riesgo de tener hijos con menor número de nefronas al nacer.⁽¹¹⁾ La disminución de la disponibilidad de diferentes micronutrientes puede producir alteraciones del desarrollo de la nefrogénesis.

Se considera que niveles bajos de hierro sérico materno se asocia a reducción del peso al nacer, el número de nefronas y el desarrollo de HTA en la descendencia, según estudios realizados en ratas.⁽¹²⁾ Posiblemente, la anemia fetal puede dar lugar a un reducido aporte de oxígeno a los tejidos, alteraciones de la capacidad de respuesta a los glucocorticoides o a una disminución de los micronutrientes que puede afectar la nefrogénesis.^(12,13)

La vitamina A debe ser prescrita con cautela; su metabolito, el ácido retinoico altera la nefrogénesis, ya sea por depleción o por exceso. La ingesta de 400 mcg al día de ácido fólico es importante para el proceso de síntesis y metilación del ADN durante la embriogénesis. De ahí su efecto protector, incluso sobre las CAKUT; sin embargo, aunque no se conocen los mecanismos exactos, otros lo consideran un factor de riesgo.^(5,11) Los resultados son controversiales, pero, tal vez, la dosis recibida por la gestante sea un aspecto a tener en cuenta.

La mayoría de las infecciones que se producen durante el embarazo no se asocian a CAKUT.

Aunque se considera que los mecanismos fisiopatológicos de la formación de cálculos en niños y adultos con anomalías congénitas renales y del tracto urinario son las infecciones y la afectación del flujo urinario; al revisar las publicaciones de los estudiosos del tema se debe considerar que los mecanismos han de ser necesariamente más complejos. En un artículo publicado por García Nieto y colaboradores, en 2016, se planteó la posibilidad de una asociación genética entre las CAKUT y la predisposición genética a la formación de cálculos renales. Este autor describe una mayor incidencia de hipercalciuria en niños con agenesia renal unilateral, RVU, estenosis pieloureteral y quistes renales simples que en la población general y una frecuencia mayor de

antecedentes familiares de urolitiasis.⁽¹⁴⁾ Aspectos que los autores han corroborado en su experiencia práctica y constituyen investigaciones que se encuentran en proceso de publicación.

Conclusiones

El conocimiento de los factores asociados a tener hijos con CAKUT constituye un sustento teórico que complementa el programa de diagnóstico prenatal establecido, así como los protocolos de evaluación de infantes con sospecha de CAKUT. Contribuye, de esta manera a disminuir el fenómeno de la enfermedad renal crónica oculta en Pediatría secundaria a CAKUT, principal etiología en menores de cinco años.

La detección de los que pueden ser modificados de manera particular en cada gestante permite diseñar estrategias de atención integral e individualizada, encaminadas a la prevención.

Referencias bibliográficas

1. Calderón-Margalit R, Efron G, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract and adulthood risk of urinary tract cancer. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071628/pdf/main.pdf>
2. Mejías Mesa M, Atehortúa Baena P, Arango Gutiérrez L, Carvalho Saldarriaga S, Morales Ospina V, Rodríguez Padilla L. Frecuencia de malformaciones congénitas renales y del tracto urinario y su asociación con factores maternos y del neonato. *Pediatr* [Internet]. 2021. [Citado 11 Feb 2022];54(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://scholar.archive.org/work/px2q24ev45agbdifn3y4asqvcm/access/wayback/https://revistapediatria.emnuvens.com.br/rp/article/download/211/172>
3. Durán Casal D. Fallo renal crónico en pediatría. En: Alfonso Guerra JP, editors. *Nefrología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016, p. 495-501.
4. Saura Hernández MC, Brito Machado E, Duménigo Lugo D, Viera Pérez I, González Ojeda G. Malformaciones renales y del tracto urinario con daño renal en Pediatría. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2015. [Citado 13 Dic

2020];87(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n1/ped06115.pdf>

5. Murugapoopathy V, Gupta I. A Primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020. [Citado 16 Feb 2022];15(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269211/>

6. Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez F. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. Protoc Diagn Ter Pediatr [Internet]. 2022. [Citado 14 May 2022];1:[aprox. 18 p.]. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_manejo_anom_0.pdf

7. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. Semin Cell Dev Biol [Internet]. 2019. [Citado 2 Dic 2021];91:[aprox. 12 p.].

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281795/pdf/nihms973173.pdf>

8. Nishiyama K, Sanefuji M, Kurokawa M, Iwaya Y, Hamada N, Sonoda Y, *et al*. Maternal chronic disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring: a japanese cohort study. Am J Kidney Dis [Internet]. 2022. [Citado 13 Jun 2022];80(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

<https://www.ajkd.org/action/showPdf?pii=S0272-6386%2822%2900596-0>

9. Kazmi N, Sharp GC, Reese SE, Vehmeijer FO, Lahti J, Page CM, *et al*.

Hypertensive disorders of pregnancy and DNA methylation in newborns.

Hypertension [Internet]. 2019. [Citado 11 Feb 2022];74(2):[aprox. 8 p.]. Disponible

en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635125/pdf/hyp-74-375.pdf>

10. Berhe AK, Ilesanmi A, Aimakhu C, Mulugeta A. Effect of pregnancy-induced hypertension on adverse perinatal outcomes in Tigray regional state, Ethiopia: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2019. [Citado 11 Feb 2022];20:[aprox. 11 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938605/pdf/12884_2019_Article_2708.pdf

11. Winyard P. Development of the kidneys and urinary tract in relation to renal anomalies. En: Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ, editors. Fetal medicine. Basic science and clinical practice. 3 ed. London: Elsevier; 2020, p. 114-120.
12. Luyck VA, Goodyer P, Bertram JF. Nephron endowment and developmental programming of blood pressure and renal function. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. Brenner & Rector's the Kidney. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, p. 693-726.
13. Fuhrman L, Lindner S, Hauser AT, Höse C, Kretz O, Cohen CD, *et al.* Effects of environmental conditions on nephron number: modeling maternal disease and epigenetic regulation in renal development. Int J Mol Sci [Internet]. 2021. [Citado 15 Feb 2022];22(8):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073167/pdf/ijms-22-04157.pdf>
14. García Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subias J, Alarcón Alacio MT, González Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE, *et al.* Agenesia renal unilateral. Nuevos argumentos acerca de la relación genética entre la urolitiasis y las malformaciones renales. An Pediatr [Internet]. 2016. [Citado 4 Nov 2022];85(5):[aprox.17 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403315004014>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de intereses.

Contribución de los autores

María del Carmen Saura Hernández: Conceptualización, investigación, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición.

Guillermo Ramón González Ojeda: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, revisión y edición.

Isandra Viera Pérez: Análisis formal, investigación, metodología, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.