

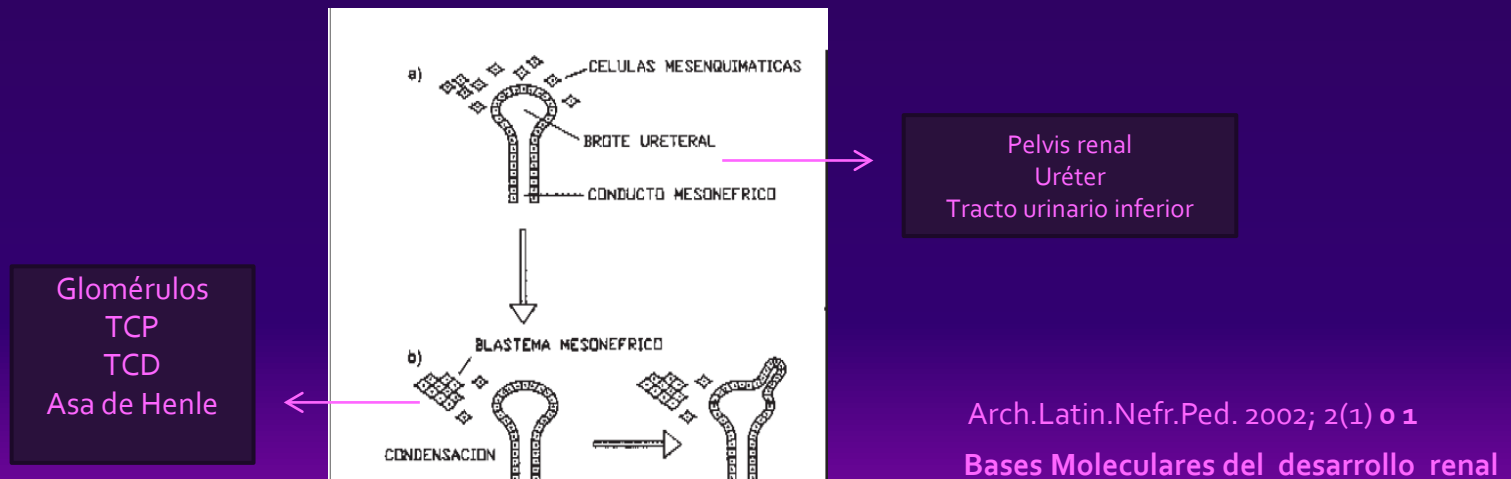
Bajo peso–Prematurez –Cardiopatías – Riñon único y enfermedad renal crónica



Dra. Adriana Patricia Santiago
Hospital del Niño de San Justo

La nefrogénesis comienza a las 9^o semana de gestación siendo un proceso que requiere la inducción recíproca de la yema ureteral con el mesénquima metanéfrico. Como resultado de esta, la nefrogénesis aumenta de manera gradual hasta la semana 18, a continuación con rapidez hasta la semana 32 (cuando se alcanza el límite superior) finalizando a las 38 semanas. Esto explica que la cantidad de nefronas al nacer sea 900.000 nefronas por riñón con una amplia variabilidad individual (estos nefrones deben durar toda la vida del individuo).

En este proceso influyen factores genéticos, sociales, ambientales y nutricionales maternos importantes para determinar el número final de nefronas fetales.



La nefrogénesis puede continuar después del nacimiento prematuro, pero es sub-óptima, deteriorándose aun más por insultos renales, y no avanza más allá de los 40 días del parto.

El número de glomérulos aumenta progresivamente hasta que el peso al nacer alcanza 3 kg y se mantiene constante a partir de entonces. . Alrededor de 250.000 nefronas menos se forman cuando el peso al nacer es 1 kg inferior a lo normal para EG.

Genetic	Prenatal (prematurity)		Pediatric	Adult
RET	Nutrition	Tobacco	Nutrition	Diabetes
PAX2	IUGR	Medications	AKI	Hypertension
ACE	Iron deficiency	-cyclosporine	Medications	Autoimmune diseases
OSR1	Vitamin A deficiency	-ACEI	Chronic illnesses	UTI
ALDH1A2	Vitamin D status	-NSAIDs	Hypertension	Urinary tract obstruction
	Hyperglycemia	-aminoglycosides		AKI
	Ethanol			Medications

Factores genéticos

Para la inducción del brote ureteral sobre el blastema metanefrico se requieren de factores como el GDNF(factor neurotrófico derivado de células gliales)que permita la expresión de genes como SIX ,WT₁ PAX₂ .

.De presentarse estos polimorfismos de genes se asocia con una reducción del 10% en el tamaño del riñón para cada genotipo, con una reducción del 23% en el tamaño del riñón en la presencia de ambos genotipos .

Factores Prenatales

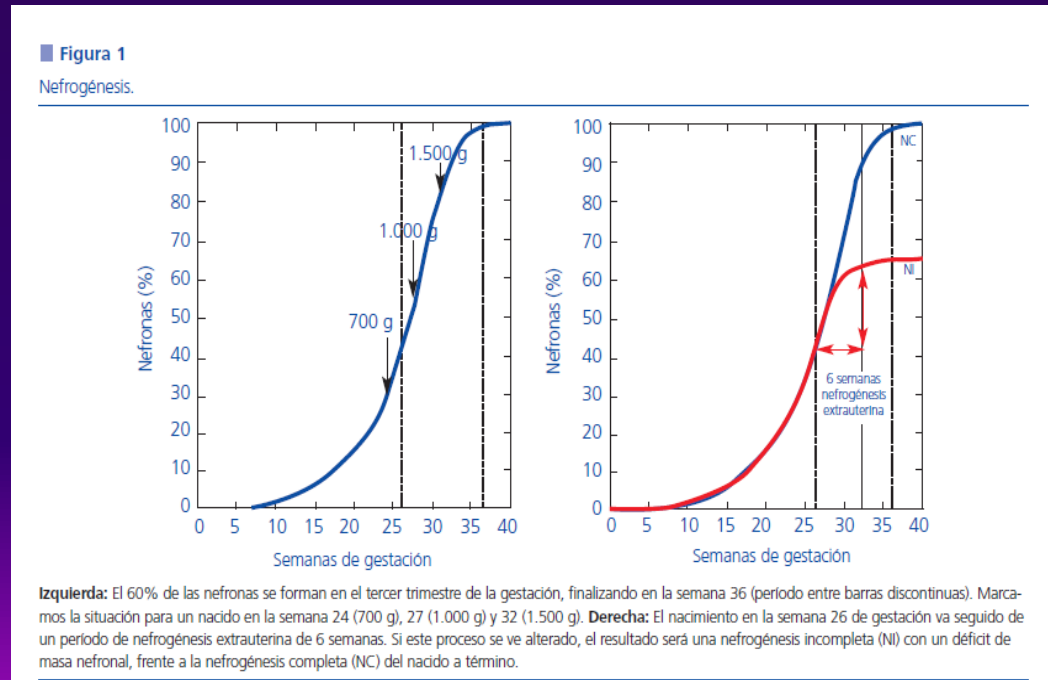
- Dieta pobre en **proteínas** : aumento de la apoptosis y reducción del número de células progenitoras .(estudios en animales)
- **Restricción calórico global** : reduce la cantidad de nefronas totales (estudios en animales)
- La **deficiencia de hierro** : deterioro de la movilización hepática de vitamina A. Esta actúa regulando el receptor RET en el brote ureteral , lo que produce la disminución de las ramificaciones del brote ureteral.
- Medicamentos : Aine , ácido acetilsalicílico , aminoglucósidos , diuréticos de asa (furseimida : altera la expresión del PAX2, induce patrones de expresión diferente de los transportadores de sodio) , inhibidores de la calcineurina , el tabaquismo y el alcohol.
- **Diabetes materna** : asocia con un riesgo de agenesia renal y displasia (en animales)
- El sexo femenino se asocia con 12% menos de nefronas , dado que las mujeres tienden a tener un peso al nacer inferior a varones en la población general.

Factores postnatales :

- Alimentación (uso de formulas hiperproteicas), ventilación mecánica, y los medicamentos nefrotóxicos en una unidad de cuidados intensivos

La lesión renal aguda (IRA) conduce a la pérdida de nefronas y fibrosis tubulointersticial .

- Comorbilidades : **Cardiopatías** , enfermedad fibroquística , **Riñon único** , **Diabetes** , **secuelas de SUH** .



Clin Kidney J (2014) 7: 107–114.

Clinicopathological assessment of the nephron number

Prematurez y Bajo Peso

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010 , informo que el 11,1% de los nacimientos en todo el mundo, fueron prematuros .En nuestro país la tasa de nacimientos de prematuros es de 8 %.

A que llamamos Bajo peso - Prematuro

Recién nacido de bajo peso al nacer <2500gr

Recién nacido muy bajo peso <1500 gr

Recién nacido de extremadamente bajo peso <1000 g

Micro neonato < 750 gr

Neonatos viables> 25 semanas

Retardo de crecimiento intrauterino peso al nacer <10 percentil para edad gestacional

Prematuro recién nacido antes de las 37 semanas

- El nacimiento prematuro es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos (en el primer mes de vida) y la segunda causa de muerte entre los niños menores de cinco años, después de la neumonía.
- La tasa de supervivencia de los R.N prematuros en los países en desarrollo ha mejorado y, por tanto, se prevé que el número de R.N prematuros que llegara hasta la edad adulta va a aumentar.

Haber nacido antes de la semana 36 de gestación indica que la nefrogénesis aún no ha cesado y continuará después del nacimiento hasta los 40 días siempre que el ambiente sea óptimo.

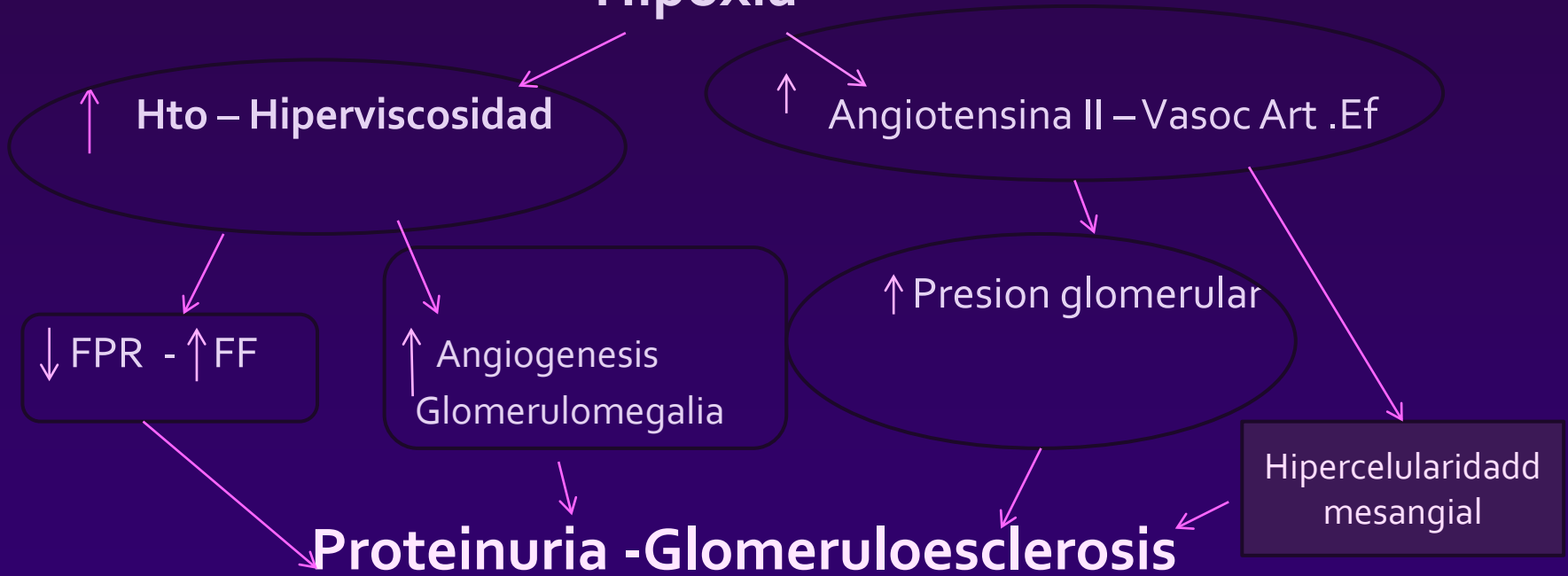
- La administración de algunos fármacos, puede perturbar la nefrogénesis (Aine ,corticoides ,diuréticos de asa ,amino glucósidos) .
- El bajo peso al nacer se relaciona en forma directa con baja población nefronal dado que el 60 % de esta se desarrolla durante el tercer trimestre de embarazo.
- El peso al nacer se correlacionó directamente con el número glomerular e inversamente correlacionada con el tamaño glomerular .La glomerulomegalia puede producir un aumento de la susceptibilidad de los glomérulos a la cicatrización como así también un marcador de mayor riesgo de enfermedad renal progresiva .

Cardiopatías Congénitas

- Los cardiopatas desarrollan glomerulopatías, hiperuricemia, acidosis metabólica, proteinuria glomerular y disfunción tubular.
- Los pacientes con mayor riesgo son los que tienen cardiopatías congénitas cianóticas (CCC). A mayor duración de la cianosis mayor probabilidad de disfunción glomerular y tubular. Esta entidad se ha llamado NEFROPATÍA CIANÓTICA. Aproximadamente un tercio de los pacientes con CC desarrollan enfermedad renal.
- La disfunción tubular es más precoz que la glomerular.
- El pronóstico de estos pacientes mejora luego de la cirugía paliativa que produce la disminución del Hto.
- Los inhibidores de la enzima convertasa asociados o no a los bloqueantes del receptor de la Angiotensina II producen dilatación de la arteriola eferente y disminuyen la T.A, la hiperfiltración glomerular y la proteinuria.

Cardiopatías : Fisiopatogenia

Hipoxia



En los estudios de autopsia, se ha demostrado claramente que el número total nefrona está inversamente correlacionada con el volumen glomerular . Este hallazgo indica la presencia de cambios compensatorios renales con el fin de mantener la tasa de filtración glomerular.

Riñon Único

El riñón único puede ser de etiología congénita o adquirida (nefrectomía en la infancia por diversas causas). Pacientes con riñón único tiene mayor riesgo a largo plazo de hipertensión ,albuminuria y glomeruloesclerosis

Agenesia renal unilateral (URA), tiene una incidencia mundial estimada de 1 en 2000 nacimientos.

- Tomar datos antropometricos : peso /talla /TA , signos indirectos de alteración de la función renal
- Buscar antecedentes familiares de trastornos de la audición y/o audiometría patológica: descartar Síndrome Braquiorrenal o el síndrome de Melnick-Fraser (autosomal dominant genetic).
- Realizar examen oftalmológico en busca de coloboma :Síndrome Coloboma Renal MIM: Hipoplasia Renal/Reflujo vesicoureteral /coloboma nervio óptico)
- Microfalo y/o criptorquidias
- Niños mayores pueden presentar anosmia ,labio leporino / paladar hendido, o sindactilia

- Luego del diagnostico debe diferenciarse entre los pacientes con o sin alto riesgo de enfermedad renal crónica .
- Alto riesgo :CAKUT (anomalías congénitas del riñón y tracto urinario)ipsilateral , tamaño renal pequeños , bajo peso al nacer, prematuridad, y la historia de la infección del tracto urinario. Se realizara la ecografía renal en todos los pacientes y la indicación de la gammagrafía renal y / o una cistouretrografía miccional se realizara por CAKUT adicional .Si presentan CAKUT asociados, tales como RVU de alto grado u obstrucción ureteropélica, la correccion esta indicada.

Clinical Parameter/Modality	No Renal Injury		GFR<60 ml/min per 1.73 m ² or Medication for Proteinuria/Hypertension
	CAKUT -	CAKUT +	
BP	One time per year	Two times per year	Two to four times per year
(Micro)albuminuria	One time per year	Two times per year	Two to four times per year
Serum creatinine/GFR	Every 5 years	Every 5 years	Two to four times per year
Ultrasound	Every 5 years ^a	As indicated	As indicated

- Guidelines for the clinical follow-up of children with a solitary functioning kidney. The presented follow-up intervals are based on risk assessment at diagnosis; 24-hour ambulatory BP measurement is preferred in children and adults. Microalbuminuria should be determined in a first fresh morning sample (urinary albumin cutoff value>30 mg/24 h). GFR can be estimated using the commonly used Schwartz formula.
- ^a Last ultrasound to be performed at 15-16 years of age.

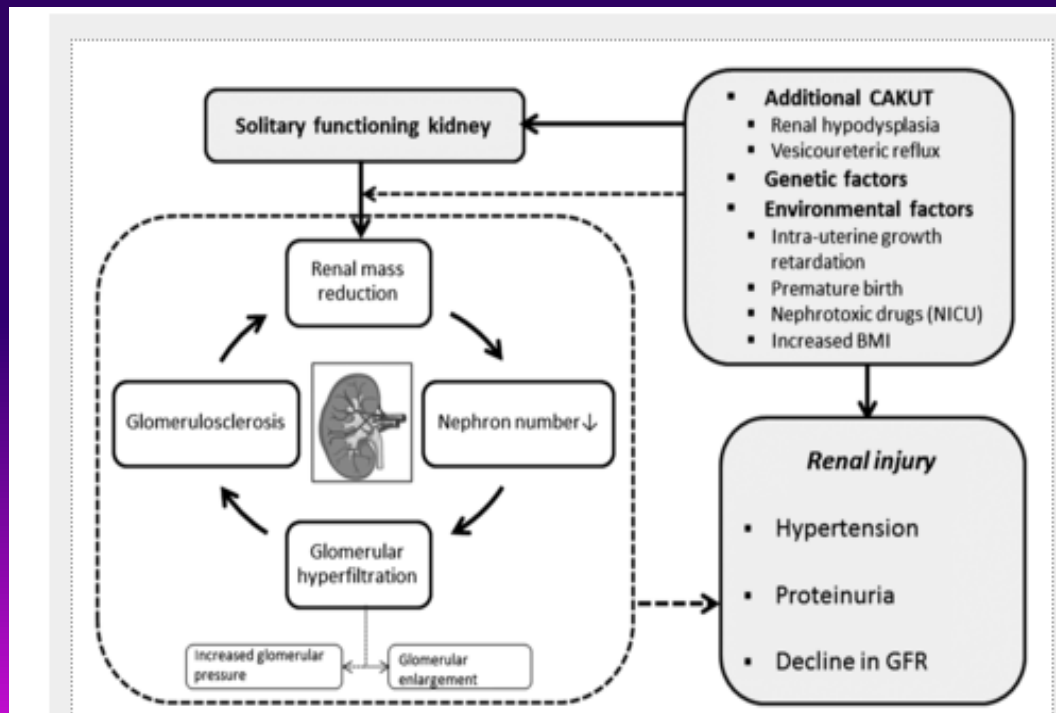
Opinion-based recommendation for clinical follow-up intervals of children with a solitary functioning kidney

Estudio KIMONO (longitudinal - 400 niños de los Países Bajos - tipos riñón solitario). Seguidos con marcadores de daño renal : hipertensión ,albuminuria y filtrado glomerular. Resultados: 1 de cada 3 pacientes con riñón único tiene signos de injuria renal a una edad media de 10 años.

Se debe hacer seguimiento clínico de estos pacientes.

El pronóstico renal , esta en relación CAKUT

Demostraron que el filtrado glomerular disminuye lentamente desde los 9 años de edad y que la albuminuria se desarrolla alrededor de los 16 años.



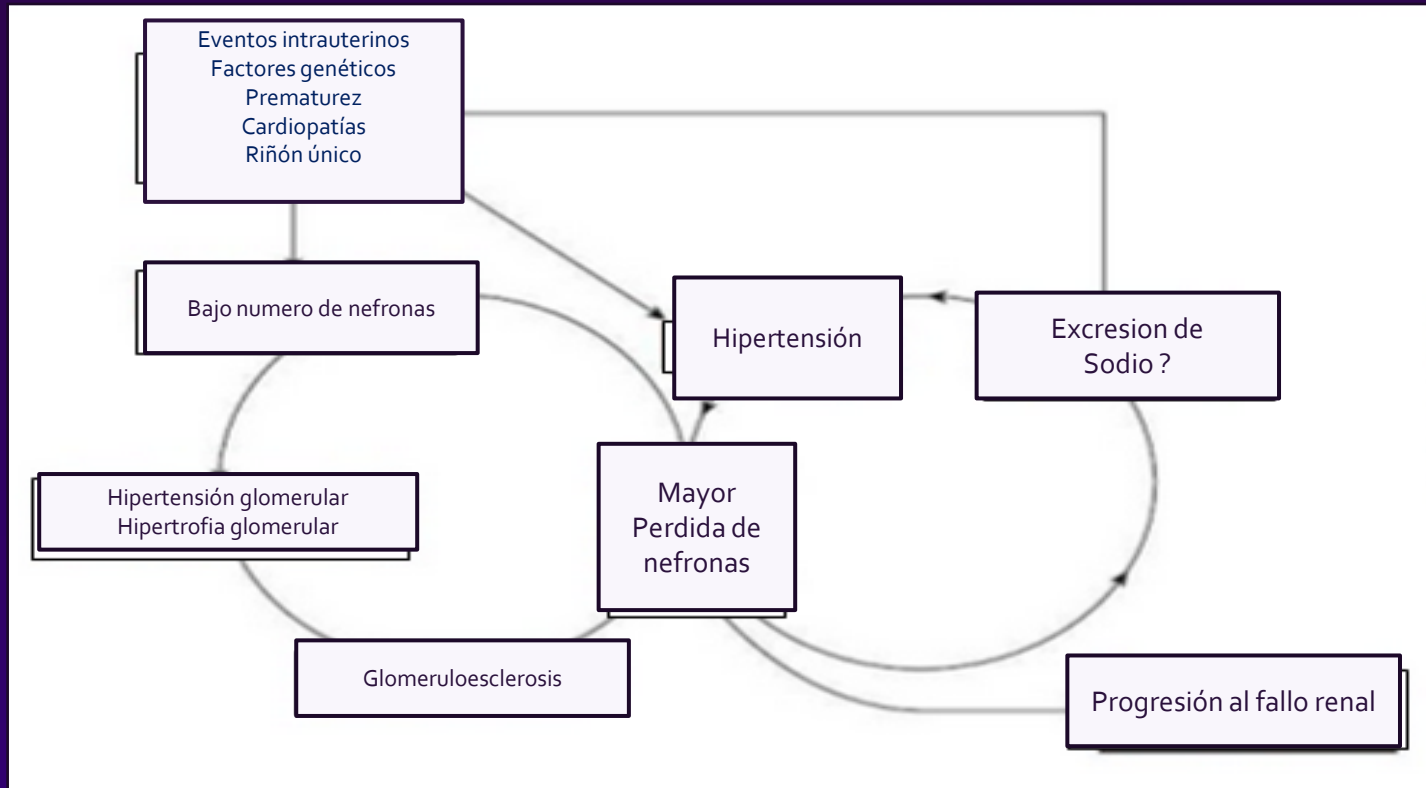
Clinical Implications of the Solitary Functioning Kidney
CJASN 07 de mayo
2014 vol.9 no. 5 978-986

Evaluaciones por imágenes de la masa de nefronas (Clinicopathological assessment of the nephron number. Clin Kidney J (2014) 7 (2): 107-114.)

En la actualidad, el análisis de los riñones por autopsia con base estereológica es el único método disponible para determinar con precisión el número de nefronas humano

- la ecografía, el valor 2D y operador dependiente (Volumen renal se calculó utilizando la fórmula de un modelo elipsoide)
- la tomografía computarizada (TC) y / o resonancia magnética (RM) son en 3D y puede proporcionar valores más precisos. Dada la compensación renal puede no haber notable diferencia en tamaño .
- Un nuevo método : marcado de glomérulos con ferritina catiónico .Permite *in vivo* la detección de cada glomérulo de todo el riñón marcado usando MRI. El margen de error es del 10%. (Measuring glomerular number and size in perfused kidneys using MRI. Am J Physiol Renal 2011;300:F1454-7.)
- Microscopía multifotónica (en los animales) .Tecnica en 4D dinámico de estructuras de órganos *in vivo*. Detecta cambios moleculares en el glomérulo y la progresión de la enfermedad renal. (Quantification of glomerular number and size distribution in normal rat kidneys using magnetic resonance imaging. Nephrol Dial Transplant 2012;27:100-107.)

¿Cuál sería el mecanismo para llegar a la IRC?



Hipótesis de hiperfiltración, Brenner et al. mostró que la reducción de la masa renal puede tener efectos negativos en el largo plazo. La hiperfiltración glomerular compensatoria se asocia con hipertensión glomerular seguida por la hipertensión sistémica, la proteinuria y glomerulosclerosis. Así se inicia un círculo vicioso, con una nueva reducción de la masa renal que resulta en un descenso continuo de la tasa de filtración glomerular (TFG) y puede terminar en hipertensión esencial y enfermedad renal crónica.

¿Qué factores se podrían prevenir

En el periodo gestacional

- Mejorar la nutrición
- Disminuir los partos pretérmino

▪ En el Período neonatal:

- Perfeccionar la nutrición extrauterina
- Evitar situaciones favorecedoras de fallo renal agudo
- Evitar aminoglucósidos , AINE .

- Periodo Pediátrico: **Un control clínico adecuado, la realización de tira reactiva de orina, un índice albúmina/creatinina en micción aislada y el registro de la tensión arterial.** La mayoría de estos pacientes no presentan ningún problema en la infancia, y las pruebas de despistaje suelen ser normales.

La estrategia para evitar la progresión es la detección

	Clínico	Laboratorio	Ecografía	MAPA	Orina	Otros
Prematuro Bajo Peso	Peso Talla T.A	Urea-Creat- lono con Cl- Calcio. Hto O-6m-1año- 2años- c/5años	Inicial- 6meses- 12meses Cada 3 años	A los 5 años y cada 3 años	Indices Prot/creat Alb/cret Ca/creat Prot 24hs 6-12-1 ^a -2 ^a - c/5años	Nutrición Durante el 1er año
Monoreno	Idem Evaluar CAKUT	Inicial y luego cada 3 años	Inicial y cada 3 años	Mayores de 5 años	Índices Albuminuria 24 hs	DMSA Única vez
Cardiopatías	idem	inicial	Inicial		Índices Albuminuria 24 hs	Factores de riesgo Nefrocalcinosis diureticos,Aine
DBT	Idem	Inicial y a demanda	Inicial	Cada 5 años En prepub y c/ 2 años en puberes	Albuminuria Persistente mente elevada:IECa nocturno.	Nutrición Control de la enfermedad de base
SHU	Idem	1-3-6-12m Luego anual	Al año y en la adolesc	Después de los 5 años	1-3-6-12m - anual	Dieta normoproteica normosodica

Recordar

- Todos los pacientes que presentan baja masa nefronal tiene riesgo de progresar a la insuficiencia renal crónica .
- Durante el período de la infancia y la adolescencia, los pacientes permanecen asintomáticos.
- La principal tarea preventiva corresponde a los neonatólogos y nefrólogos infantiles, para asegurar un ambiente extrauterino favorable para la nefrogénesis.
- 4. Es necesario el seguimiento a largo plazo de esta población desde el punto de vista nefrológico





Gracias por su atención

Bibliografía

- JASN journal of the American Society of Nephrology. **Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. 16:2557-2564**
- Pediatric Nephrology .February 2014,Vol29,issue,pp249-256 .Growth and function childhood of a normal solitary kidney from early infancy JASN journal of the
- American Society of Nephrology. **Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. 16:2557-2564**
- Arch.Latin.Nefr.Ped. 2002; 2(1) o 1 **Bases Moleculares del desarrollo renal**
- **Pediatric Nephrology 2014 Dec,29(12)2299-308.Nephron number and its early life :a primer.**
- Clin Kidney J (2014) 7: 107–114. Clinicopathological assessment of the nephron number
- Clinical Implications of the Solitary Functioning Kidney CJASN **07 de mayo 2014 vol.9 no. 5 978-986**
- **Clinicopathological assessment of the nephron number.** Clin Kidney J (2014) 7 (2): 107-114.)
- glomerular Measuring glomerular number and size in perfused kidneys using MRI. Am J Physiol Renal 2011;300:F1454-7.)
- Nephrol DialTransplant 2012;27:100-107.) Quantification of glomerular number and size distribution in normal rat kidneys using magnetic resonance imaging