



Nefropatías y uropatías congénitas como causa de insuficiencia renal crónica en los albores del siglo XXI

C. Fernández Cambor y M. Navarro

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las nefropatías y uropatías congénitas más relevantes como causa de insuficiencia renal crónica (IRC) en la infancia son: la hipoplasia-displasia renal, las uropatías obstructivas y la nefropatía por reflujo.

Los datos del Estudio Cooperativo Norteamericano de Trasplante Renal Pediátrico (NAPRTCS) correspondientes al año 2004 muestra que los trastornos primarios más frecuentes en la IRC son: uropatía obstructiva (22,9%), hipoplasia-displasia renal (17,9%) y nefropatía por reflujo (8,3%), que en conjunto representan casi el 50% de las patologías base de IRC. Si consideramos los pacientes en insuficiencia renal terminal (IRT), en concreto los pacientes que ya han recibido un trasplante renal como tratamiento sustitutivo, los datos son similares (tabla I).

Los datos del Registro Español Pediátrico de IRT (de 1992 a 2003) que engloban a 1.001 pacientes muestran que la etiología más frecuente de la misma son las enfermedades estructurales, que engloban uropatías obstructivas, nefropatía por reflujo e hipoplasia-displasia (45%), seguidas de las glomerulopatías (20%) y los trastornos hereditarios (14,5%). Además, en el análisis por décadas hay un aumento en la incidencia de dichas enfermedades estructurales (fig. 1)

Los datos de nuestro centro también muestran que la enfermedad de base más frecuente es la uropatía obstructiva (25,7%), seguida de la hipoplasia-displasia (16,8) y la nefropatía por reflujo (11,3%) y el conjunto de ellas (enfermedades estructurales) representan más del 50% del total de enfermedades de base de la insuficiencia renal terminal (tabla II).

Revisemos brevemente el concepto, enfoque diagnóstico y enfoque terapéutico de estas uropatías y nefropatías congénitas (tabla III).

Correspondencia: Dra. Mercedes Navarro
Servicio de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: mnavarro.hulp@salud.madrid.org

Tabla I. Epidemiología de insuficiencia renal crónica (IRC) e insuficiencia renal terminal (trasplante renal) (IRT - TX) en paciente pediátrico. Datos del NAPRTCS 2004

	IRC N = 5.651 (%)	IRT - TX N = 7.939 (%)
Uropatía obstructiva	22,9	16,1
Hipoplasia/Displasia	17,9	16
Nefropatía por RVU	8,3	5,2
Poliquistosis	4,1	2,7
Prune Belly	3,1	2,6
S. Hemolítico-urémico	2,2	2,8
LES	1,5	1,7
Nefronoptosis/displasia quística medular	2,7	5,1
Glomerulopatías	14,9	27,1
Otras	22,4	20,7

Tabla II. Epidemiología de insuficiencia renal terminal (trasplante renal). Datos del Servicio de Nefrología Infantil La Paz 1985-2003. N = 202

	IRT	%
Uropatía obstructiva	52	25,7
Hipoplasia/displasia	34	16,8
Nefropatía por RVU	23	11,3
Glomerulopatías	32	15,8
Nefronoptosis	23	11,4
Cistinosis	6	3
Otras	31	15,3

HIPOPLASIA-DISPLASIA RENAL CON IRC

Hipoplasia: trastorno congénito con disminución del número de nefronas y por tanto disminución del tamaño renal, sin alteración de la estructura renal, secundario a alteración en el desarrollo intrauterino. Es rara en su forma aislada y suele asociarse a displasia o formar parte de distintos síndromes.

Una variante de la misma es la *hipoplasia segmentaria* o riñón de «Ask-Upmark», frecuentemente

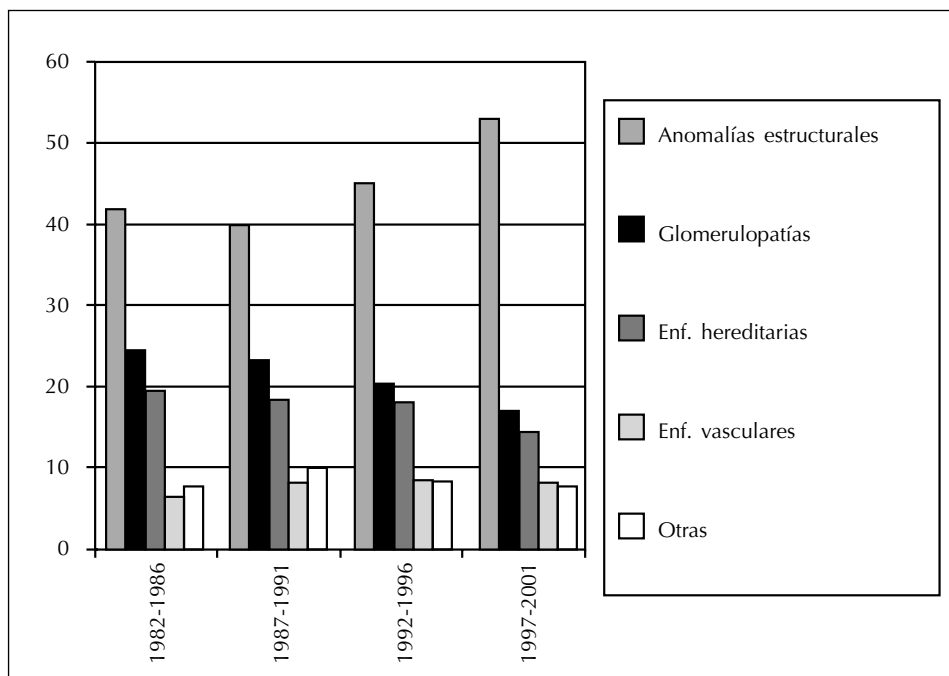


Fig. 1.—Etiología de la enfermedad de base de la IRT por quinquenios. Datos del Registro Español Pediátrico (REPIR).

Tabla III. Uropatías y nefropatías congénitas: clínica, diagnóstico y tratamiento

Patología	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Hipoplasia-displasia			
Hipoplasia	Asintomática/ITU/IRC	Ecografía*	Conservador
Ask-upmark	HTA/IRC	Ecografía	Conservador/nefrectomía.
Oligomeganefronia	Poliuria, vómitos, retraso crecimiento	Biopsia	Conservador
Displasia	Asintomática/ poliuria, vómitos, retraso de crecimiento/IRC	Ecografía*	Conservador
Uropatía obstructiva			
- EPU	Ectasia intraútero/ITU	Ecografía + MAG-3	Pieloplastia
- VUP	Hidronefrosis intraútero. ITU, sepsis urológica, hematuria/IRC	Ecografía + CUMS	Ablación/derivación/ ampliación vesical
- EUV	Hidronefrosis intraútero/asintomática/ ITU/dolor abdominal	Ecografía + MAG-3	Reimplantación
Nefropatía por RVU	Asintomático/ITU, HTA, proteinuria/IRC	Ecografía, DMSA, CUMS	Corrección quirúrgica de RVU + Tto. conservador

* El diagnóstico definitivo sería anatomopatológico (biopsia renal). Abreviaturas en texto.

asociado a reflujo vésico-ureteral (RVU) e infección de orina (ITU). Asocia frecuentemente HTA, secundaria a activación del sistema renina-angiotensina, por lo que el tratamiento de elección es un IECA; en caso de HTA incontrolable puede estar indicada la resección del segmento afecto o la nefrectomía¹.

También englobable en la hipoplasia renal está la *oligomeganefronia*: disminución del número de nefronas (20-25% del número normal) + hipertrofia

glomerular y tubular + alteración de la cápsula de Bowman y la membrana basal glomerular. Afecta a ambos riñones y es secundaria a alteraciones del desarrollo embrionario entre la 14 y la 20 semana de gestación, de etiología no aclarada, aunque se relaciona con alteraciones genéticas (mutaciones en el gen PAX 2)² o alteraciones vasculares. También puede aparecer formando parte de distintos síndromes.

Displasia: se define como una alteración de la estructura renal normal, consecuencia de una alteración de la nefrogénesis, de distintas etiologías: alteraciones genéticas (se relaciona con el gen WT1)³, alteración de factores de crecimiento, obstrucción al flujo urinario fetal. La displasia renal que puede conducir a IRC suele ser bilateral y asociarse a hipoplasia; cuando es unilateral suele asociar otro tipo de anomalía en el riñón contralateral, siendo la más frecuente el RVU (40%), por lo que se aconseja realizar una cistouretrografía miccional (CUMS)⁴.

En general todas las formas de hipoplasia y displasia se diagnostican mediante ecografía y aunque para un diagnóstico preciso se requiera análisis anatómopatológico éste no suele realizarse, ya que no es fundamental para el seguimiento ni el tratamiento.

La presencia o el grado de IRC depende de la bilateralidad y del balance entre tejido renal displásico y tejido renal funcional. Aunque inicialmente un paciente con hipoplasia-displasia no presente insuficiencia renal o sea leve, debe ser controlado periódicamente, valorando el desarrollo pondero-estatural, la función renal, la tensión arterial y el crecimiento renal (mediante ecografía). La clínica inicial incluye poliuria, polidipsia, aumento de la pérdida de sal, acidosis e hiperpotasemia, que con frecuencia se acompaña de retraso pondero-estatural. La pérdida de sal no se objetiva necesariamente cómo hiponatremia plasmática significativa a menos que coexistan pérdidas extrarrenales de sodio, debiendo valorarse otros datos como la tensión arterial inferior al P50 o signos clínicos de depleción crónica de volumen.

En cuanto al tratamiento, es muy importante alcanzar un balance corporal de agua y sal adecuado, de lo contrario, el cuadro de malnutrición será imposible de corregir, con las consiguientes repercusiones en el desarrollo estatural y en el desarrollo de órganos como el cerebro. Dicho balance se conseguirá mediante suplementación de agua y sal pudiendo asociarse también fluorhidrocortisona. Las patologías que cursan con IRC en el primer año de vida conllevan con frecuencia anorexia y alteraciones nutricionales severas, por tanto debe garantizarse un adecuado aporte calórico-proteico y evitar el ayuno nocturno. Para ello en los lactantes suele ser necesario la utilización de sonda nasogástrica o la realización de una gastrostomía endoscópica.

UROPATÍAS OBSTRUCTIVAS CON IRC

La obstrucción al flujo urinario de cualquier etiología inicia una secuencia compleja de acontecimientos que, dependiendo de su intensidad, momen-

to de inicio, tiempo de duración, uni o bilateralidad, y coexistencia o no con infección puede provocar daño renal. Los principales mecanismos implicados son: aumento de presión, disminución del flujo renal, desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras (especialmente renina-aldosterona y prostaglandinas) e invasión del espacio intersticial por macrófagos y fibroblastos. Si éstos mecanismos actúan en el periodo prenatal generan displasia, si actúan en la etapa postnatal alteran la maduración y el crecimiento renal⁵.

En nuestro medio, la mayor parte se diagnostican (en forma de hidronefrosis) en la etapa prenatal, dada la actual generalización del control ecográfico del embarazo. La vía urinaria se identifica a partir de la 18 semana de gestación. La mayoría (65%) de las hidronefrosis leves (4-10 mm de diámetro AP de la pelvis) son fisiológicas (el feto tiene un flujo urinario de 4 a 6 veces mayor que el neonato), o consecuencia de obstrucciones no significativas, pero el resto (35%) corresponden a distintos tipos de patologías.

Dentro de las patologías obstructivas las más frecuentes son: *estenosis pieloureteral* o *EPU* (44%): dilatación de la pelvis y grupos caliciales, sin dilatación de uréter y con vejiga normal, *estenosis ureterovesical* (21%): dilatación de uréter y pelvis con vejiga normal; *válvulas de uretra posterior* o *VUP* (9%): ureterohidronefrosis con engrosamiento de vejiga^{6,7}.

Es importante diagnosticar y tratar estas patologías de manera precoz. Por tanto, cuando se detecta ectasia piélica en el embarazo deben continuarse realizando controles ecográficos seriados, con menor intervalo si existen criterios de riesgo: dilatación severa, dilatación de uréteres y/o calices, bilateralidad, atrofia del parénquima y sobre todo oligoamnios.

En los casos más severos con afectación bilateral se ha intentado la intervención prenatal, bien en forma de inducción de parto pretérmino (a partir de la semana 32) o descompresión quirúrgica intraútero, ésta última, técnicamente difícil, con riesgo de fallo por movilización u obstrucción del catéter y resultados a largo plazo aún inciertos⁸. En la mayor parte de los casos se esperará a que el embarazo llegue a término y tras el parto se realizará control ecográfico. Excepto en los casos referidos como de riesgo (realizar en las primeras horas) se pospondrá hasta pasadas 48-72 horas, dado que la oliguria fisiológica neonatal puede hacer menos valorables los resultados.

Si en controles ecográficos postnatales se objetiva hidronefrosis persistente se aconseja iniciar profilaxis antibiótica nocturna y realizar CUMS que permitirá el diagnóstico de reflujo vesicoureteral (RVU), válvulas de uretra posterior (VUP), megaureter refluente y alteraciones vesicales⁷.

En los pacientes en que no se objetive patología en la CUMS y la ectasia piélica sea menor de 1,2-1,4 cm y no se acompañe de dilatación de cálices ni uréter se realizará seguimiento ecográfico, suspendiendo la profilaxis antibiótica si la ectasia no progresa. En las ectasias que progresan, tienen repercusión calicial o dilatación del uréter está indicada la realización de renograma diurético (MAG-3) que nos permitirá diagnosticar la EPU, estenosis urétero-vesical, uréteroceles y megauréter obstructivo.

Una vez realizado el diagnóstico de la patología obstructiva será el urólogo infantil quien decidirá en cada caso la necesidad, tipo y grado de urgencia de intervención quirúrgica:

– **VUP severas:** son la causa más frecuente en varones de IRC e IRT en los primeros años de vida en nuestro medio y requieren siempre intervención desobstructiva urgente mediante sondaje vesical; posteriormente si es posible se realiza ablación endoscópica. En algunos casos puede ser necesario la realización inicial de uretorostomías o vesicostomías temporales.

– **EPU:** la técnica quirúrgica más frecuentemente realizada es la pieloplastia abierta, que resuelve la obstrucción en más del 90% de los casos, el problema es decidir «cuando» realizar el procedimiento. En general ectasias severas con retraso en la eliminación del isótopo y en las que el riñón muestre menos de 40% de función en la gammagrafía son subsidiarias de intervención quirúrgica.

– **Estenosis urétero-vesical y megauréter obstructivo:** la cirugía suele consistir en resección del segmentoestenótico del uréter y reimplantación con técnica antireflujo.

La *evolución a largo plazo* de las uropatías obstructivas depende del daño intrauterino y el grado de displasia, existencia o no de reflujo asociado, episodios de pielonefritis y su tratamiento, y tipo de vejiga desde el punto de vista urodinámico. Es importante su seguimiento por un equipo experto de urólogos y nefrólogos pediátricos.

El manejo de la IRC secundaria a patología obstructiva es similar al de otras etiologías, teniendo como particularidad la tendencia a poliuria a veces severa (tipo diabetes insípida nefrogénica), alteraciones electrolíticas y acidosis, consecuencia del daño túbulo-intersticial, que requerirá suplementación de sodio, agua y bicarbonato. También en ésta patología, cuando existe pérdida de masa renal, pueden ser útiles los IECA y ARA-II, para frenar la progresión de la IRC.

NEFROPATÍA POR REFLUJO CON IRC

Este término se refiere a la presencia de cicatrices renales, focales o difusas, secundarias a un daño irre-

versible del parénquima renal, lo que corresponde a zonas de hipocaptación en la gammagrafía con DMSA ⁹⁹Tc. En la patogenia de éste daño está implicado el RVU (tanto fetal como en la vida extrauterina) y la infección bacteriana del parénquima renal.

REFLUJO VÉSICO-URETERAL

El RVU más frecuente es el primario (70%): anomalía congénita de la unión urétero-vesical, secundaria a deficiencia de la musculatura longitudinal del uréter intravesical, lo que provoca un mal funcionamiento del mecanismo valvular, y por tanto el flujo retrógrado de la orina al tracto urinario superior. Cuando el RVU se asocia a alteraciones anatómicas (VUP, estenosis uréterovesicales) o funcionales (vejiga neurógena, vejiga inestable) se denomina secundario (30%). El RVU afecta más frecuentemente a varones y es bilateral en el 50% de los casos. En un 30-50% de los casos puede tener carácter familiar.

Actualmente la mayor parte de los RVU se diagnostican como parte del estudio de ectasia piélica de diagnóstico pre o perinatal, o tras un episodio de ITU siendo la cistografía (CUMS) la técnica de elección; otras técnicas como la cistografía isotópica o la ecocistografía presentan cómo limitación que no permiten visualizar la uretra y en general se utilizan en el seguimiento del RVU, pero no como método diagnóstico de elección. La CUMS clasifica al RVU en cinco grados, de menor a mayor severidad.

La mayor parte de los reflujos tienden a desaparecer espontáneamente (especialmente los de grado pequeño, pero incluso un 36% de los reflujos de alto grado desaparecen en 5 años), por tanto se aconseja iniciar profilaxis antibiótica nocturna y «esperar»⁹. No existen datos concluyentes sobre si la profilaxis es realmente útil, de hecho pese a ella un 30% de los niños presentan un nuevo episodio de ITU. En general se sigue recomendando su utilización hasta la resolución del RVU o hasta que el paciente alcanza los 5 años, ya que entonces el riesgo de desarrollar nuevas cicatrices es mucho menor^{10,11}.

Los RVU de grado III; IV o V que no se resuelvan espontáneamente, o en los que aparezcan o progresen las cicatrices está indicado el tratamiento quirúrgico: en nuestro medio la técnica de elección es la corrección endoscópica del RVU, implantando bajo el uréter un material autólogo (grasa, colágeno), o heterólogo (silicona, Teflón) que sea seguro y duradero. Cuando ésta técnica falla se realiza la reimplantación ureteral por técnica «abierto» que resuelve hasta el 98% de los RVU.

NEFROPATÍA POR REFLUJO

La nefropatía por reflujo suele diagnosticarse (80-86%) tras un episodio de ITU, pero también puede ser una enfermedad silente y debutar como HTA (10-15%), especialmente en adolescentes y mujeres jóvenes, o como IRT (5%). Formas menos frecuentes de presentación son proteinuria o estudios familiares (la incidencia de RVU en hermanos asintomáticos es de 32-52%, siendo más frecuente en los hermanos de niños con cicatrices).

El diagnóstico de nefropatía se basa en el hallazgo de zonas de hipocaptación (que corresponden a cicatrices) en la gammagrafía renal (DMSA-⁹⁹Tc).

En cuanto a la patogenia hay que distinguir *la etapa intrauterina* en la que el daño se produce porque el RVU causa obstrucción funcional y secundariamente alteración en el desarrollo renal y displasia¹², y *la etapa postnatal* en la que los principales factores contribuyentes son: reflujo intrarrenal, número de episodios de PNA, edad de los episodios de PNA, eficacia del tratamiento de los mismos y grado de RVU: los reflujos de grado alto tienen 3 veces más riesgo de desarrollar cicatrices que los de menor grado.

La pielonefritis es un factor clave en el desarrollo de cicatrices en los pacientes con RVU, ya que la infección del parénquima renal produce un infiltrado de células inflamatorias a nivel túbulo-intersticial las cuales, a través de distintos mediadores (prostaglandinas, óxido nítrico, citoquinas, activación del sistema renina-angiotensina), provocan fibrosis, inicialmente túbulo-intersticial, y secundariamente periglomerular y glomerular. La pérdida de nefronas genera en las indemnes, mecanismos de adaptación a través de cambios hemodinámicos intraglomerulares, que a largo plazo provocarán daños estructurales glomerulares con hipertrofia glomerular y glomerulosclerosis focal y segmentaria¹³.

La clave de tratamiento de la nefropatía por reflujo consiste en evitar nuevas cicatrices mediante el diagnóstico y tratamiento precoz (primeras 48-72 horas) de los episodios de pielonefritis, mediante el uso de antibioterapia adecuada, correcta hidratación y tratamiento durante 10-14 días.

Ante la aparición de proteinuria-microalbuminuria en varios controles hay que valorar utilizar de manera precoz IECAs o ARA-II, para enlentecer la progresión del daño renal¹⁴.

La nefropatía asociada al RVU es una patología con reducción de masa renal debido a las áreas displásicas, fibróticas o post-cicatriciales.

Es fundamental detectar y tratar de manera precoz los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la enfermedad, como son:

– HTA o TA entre P90-95 para la edad, manteniendo la tensión arterial entre P50-75.

– Presencia de proteinuria o microalbuminuria, cuya persistencia o incremento indicará el tratamiento con IECA o ARA-II, que en nuestra experiencia enlentece el proceso de pérdida de la función renal residual.

– Evitar dietas hiperproteicas (frecuentes en nuestro medio) y sobrepeso-obesidad, para ello se debe ajustar la ingesta de nutrientes y su distribución según el grado de función renal residual.

Este seguimiento debe ser más estrecho en el período entre los 10 y los 18 años, que corresponde a la época de mayor riesgo de aparición de HTA, microalbuminuria/proteinuria y aceleración de la progresión de la IRC.

En conclusión, el pronóstico a largo plazo de las nefropatías y uropatías congénitas depende del diagnóstico precoz y del manejo y seguimiento por parte de equipos con experiencia en éstos pacientes tanto a nivel urológico como nefrológico y en los dos primeros años de la vida debe sumarse la colaboración de un experto en nutrición pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arant BS Jr, Soteol Ávila C, Berstein J: Segmental «hypoplasia» of the kidney (Ask-Upmark). *J Pediatr* 95: 931-939, 1979.
2. Salomón R, Tellier AR, Attie-Bitach T y cols.: PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 59: 457, 2001.
3. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D y cols.: The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 346: 194-197, 1990.
4. Atiyeh B, Husmann D, Baum M: Contralateral renal abnormalities in patients with renal agenesis and non-cystic renal dysplasia. *Pediatrics* 91: 812-815, 1993.
5. Loris C: Afectación renal en las uropatías obstructivas. En: *Nefrología Pediátrica*. Ed Aula Médica. pp. 431-436, 2000.
6. Kitagawa H, Pringle KC, Stone P y cols.: Postnatal follow-up of hydronephrosis detected by prenatal ultrasound: the natural history. *Fetal Diag Ther* 187: 157, 1998.
7. Woodward M, Frank D: Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BMJ Int* 89: 149, 2002.
8. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS y cols.: Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *Pediatrics* 108: E7, 2001.
9. Smellie JM, Jodal U, Lax H y cols.: Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: report of the International Reflux Study In Children. *J Pediatr* 139: 656, 2001.
10. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J y cols.: Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 166: 269, 2001.
11. Weeler D, Vilamachandra D, Hodson EM y cols.: Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 88: 688-696, 2003.
12. Najmaldin A, Burge DM, Atwell TD: Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg* 65: 407, 1990.
13. Akaoka, White RH, Raafat, F y cols.: Glomerular morphology in childhood reflux nephropathy, emphasising the capillary changes. *Kidney Int* 47: 1108, 1995.
14. Kshirsagar AV, Joy SM, Hogan SL y cols.: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35: 695-707, 2000.