

Peso al nacer y su repercusión nefrológica

P.J. Ortega López, I. Zamora Martí

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia

NefroPlus 2011;4(1):1-10

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Feb.10811

RESUMEN

Recientes aportaciones a la literatura médica apuntan a que los recién nacidos de bajo peso al nacer, especialmente los nacidos pretérmino, son una población de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). El conocimiento del proceso de nefrogénesis y las consecuencias de una detención prematura del mismo desde la óptica de Brenner, así como las aportaciones de Barker, conforman el marco teórico. Por otro lado, la valoración nefrológica de esta población en la edad pediátrica no encuentra anomalías significativas, aunque aporta datos sutiles de disfunción, sobre todo en los pacientes menores de 1.000 g. Probablemente, un seguimiento más a largo plazo mostrará mayor incidencia de ERC en esta población en comparación con los recién nacidos a término. La principal tarea de los profesionales que les atendemos es la preventiva, procurando un medio ambiente favorable que permita completar de forma adecuada la nefrogénesis tanto intrauterina como extrauterina, para evitar de esta forma la disminución de la masa nefronal al nacer.

Palabras clave: Bajo peso al nacimiento. Función renal. Tensión arterial. Ecografía renal. Prematuridad. Nefrogénesis. Recién nacido.

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando como criterios de búsqueda los términos «infant, low birth weight [MeSH]», «infant, premature, diseases [MeSH]», renal function, hypertension, kidney. La búsqueda se limitó a los idiomas castellano, inglés y francés, y se realizó en artículos originales y de revisión.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se ha constatado un aumento en el número de recién nacidos (RN) de bajo peso, nacidos tras una gestación a término (entre 37 y 42 semanas) o pretérmino (menos de 37 semanas). Se estima que cada año nacen 13 millones de niños pretérmino en todo el mundo, calculando un porcentaje de partos prematuros que oscila entre el 5% en los países industrializados y el 25% en países en vías de desarrollo (OMS 2010). En España, representan alrededor de 40.000 nacimientos, con un incremento del 13% desde 2001.

Inicialmente, los esfuerzos en el cuidado de este grupo de RN estaban dirigidos a aumentar su supervivencia. Con el tiempo y las mejoras en su manejo, nos centramos en la supervivencia sin secuelas derivadas de la propia inmadurez o de las terapias empleadas. Desde el punto de vista nefrológico, somos capaces de diagnosticar y tratar la patología renal en este período de edad con la implementación de técnicas que hace unos años serían impensables. Sin embargo, una vez conseguido esto, el foco de atención se desplaza

para intentar responder a la siguientes preguntas: ¿Cómo será la salud renal de estos pacientes en etapas posteriores de la vida? ¿Tendrá alguna repercusión a nivel nefrológico el bajo peso al nacer?

En los últimos años, se han recogido grandes aportaciones en la literatura médica, unas desde un punto de vista teórico, procedentes de distintos campos de la Medicina –epidemiología, patología, nefrología e investigación básica– y otras más prácticas, derivadas del seguimiento de cohortes de bajo peso al nacimiento, que vamos a revisar en este artículo.

APORTACIONES DESDE EL PUNTO DE VISTA TEÓRICO

Origen de la enfermedad y la salud en el desarrollo

Teoría de Barker: «Developmental origins of Health and Disease».

El concepto básico se basa en el hecho de que hay una relación entre el desarrollo fetal y la posibilidad de padecer ciertas enfermedades en la vida adulta.

Correspondencia: Pedro J. Ortega López
Servicio de Nefrología Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.
portega07@gmail.com
ortegaped_gva.es

La idea inicial fue del médico noruego Anders Forsdahl, quien la expuso en la primera comunicación sobre este tema hace ya 34 años (1977)¹. Durante su práctica como médico de cabecera, apreció que varios condados noruegos presentaban variaciones considerables en las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica que no podían explicarse por diferencias socioeconómicas ni hábitos de vida. Observó una correlación positiva significativa entre la mortalidad por cardiopatía isquémica en las personas de entre 40 y 69 años y la mortalidad infantil en los primeros años de vida en la misma cohorte. Consideró que estos dos hechos podrían tener algo que ver entre sí, y formuló la hipótesis que relaciona las malas condiciones de vida en la infancia y la enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

Posteriormente, David Barker, médico y profesor de Epidemiología Clínica en la Universidad de Southampton, desarrolló esta idea innovadora y publicó en 1986 su obra inicial sobre el tema². Un análisis detallado de la distribución geográfica del millón de muertes que se produjeron en Inglaterra y Gales entre 1968 y 1978 por cardiopatía isquémica mostró que su localización era muy parecida a la de las muertes infantiles en el período en que dicha generación había nacido. Estableció una hipótesis de trabajo: la asociación entre el bajo peso al nacer (como marcador de malnutrición y retraso de crecimiento intrauterino) y la cardiopatía isquémica en la misma generación en la edad adulta.

Esta hipótesis se comprobó posteriormente en un estudio poblacional a gran escala³. En dicho estudio se realizó el seguimiento de 5.585 mujeres y 10.141 varones nacidos entre 1911 y 1930, cuyo peso de nacimiento y al año de edad se

habían registrado en Hertfordshire (Inglaterra). Se apreció la correlación mencionada entre el peso al año de edad y al nacer, y la muerte por cardiopatía isquémica.

La teoría de Barker relaciona el bajo peso al nacer como expresión de un ambiente intrauterino desfavorable con la tendencia a padecer enfermedades en la edad adulta: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo 2, accidentes cerebrovasculares e hipertensión arterial. Dentro de un país, las tasas de morbimortalidad por dichas patologías tienden a ser más altas entre las personas más pobres en los lugares menos favorecidos, independientemente de influencias tales como el hábito de fumar, el empleo, el consumo de alcohol y el ejercicio.

Para explicar esta asociación, Barker recurre a una idea central en su teoría: la plasticidad en el desarrollo, fenómeno por el que un genotipo puede dar lugar a diferentes estados fisiológicos o morfológicos en respuesta a diferentes condiciones ambientales. Así, en palabras del propio autor, al referirse al desarrollo fetal, sostiene que «[...] hay un período crítico en el que un sistema es plástico y sensible al medio ambiente, seguido por la pérdida de la plasticidad y la adquisición de una capacidad funcional fija. Para la mayoría de los órganos y sistemas el período crítico se produce en el útero. Esto es ventajoso en términos de evolución permitiendo la producción de fenotipos que se ajustan mejor a su entorno de lo que sería posible si el mismo fenotipo se produjera en todos los ambientes [...]»⁴. El concepto fue recogido en la hipótesis del «fenotipo ahorrativo», que postula que en condiciones de una nutrición deficiente o desequilibrada se producen unas adaptaciones fetales, incluyendo la reducción del

■ **Tabla 1**

Clasificación del recién nacido

1. Según el peso al nacimiento

RN de bajo peso: peso al nacer menor de 2.500 g

RN de muy bajo peso: peso al nacer menor de 1.500 g

RN de bajo peso extremo: peso al nacer menor de 1.000 g

2. Según la duración de la gestación en el momento del nacimiento

RN a término: nacido entre la semana 37 y 42 de gestación

RN pretérmino: nacido antes de la semana 37 (hasta 36+6) de gestación

RN posttérmino: nacido después de la semana 42 de gestación

3. Relacionando ambos conceptos

RN adecuado a la edad gestacional: aquel RN cuyo peso al nacer se encuentra entre el percentil 10 y 90 de la tabla de peso para una edad gestacional concreta

RN pequeño para la edad gestacional: su peso al nacer es menor al percentil 10 de peso para la edad gestacional

RN grande para la edad gestacional: su peso al nacer es superior al percentil 90 de peso para la edad gestacional

RN: recién nacido.

crecimiento somático, con el fin de sobrevivir. Estas adaptaciones inmediatas pueden alterar el fenotipo de manera que sea perjudicial en la vida adulta, lo que se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la hipertensión y las enfermedades coronarias.

Barker creó escuela, y su teoría «Developmental Origins of Health and Disease» se fue expandiendo por todo el mundo. Dos destacados investigadores en este campo son Peter D. Gluckman y Mark A. Hanson. Su aportación al tema es la teoría del *mismatch* o del desajuste entre el ambiente esperado y aquél para el que se prepara el feto y lo que se encuentra al nacer⁵. La plasticidad en el desarrollo pretende la regulación fina de la expresión genética para producir un fenotipo que se ajuste bien al ambiente posterior previsto. Cuando este ambiente y el fenotipo se ajustan bien, el organismo permanecerá sano. Si hay un desajuste o *mismatch*, la habilidad del organismo para responder a retos del ambiente puede ser inadecuada, y el riesgo de enfermar aumenta. Así, el grado de desajuste determinará la susceptibilidad individual a la enfermedad crónica.

Con posterioridad, se ha hallado la base molecular que explica lo que hasta ese momento eran sólo unas ideas brillantes. Utilizamos el término epigenética⁶ para referirnos a los procesos biológicos que regulan cambios de la expresión genética sin alterar la secuencia de ADN, siendo de particular relevancia la metilación de dinucleótidos C-G en genes promotores y alteraciones en el empaquetamiento de ADN como consecuencia de alteraciones en la histona. El ambiente en el desarrollo puede inducir cambios epigenéticos. Los mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN se pueden transmitir a las generaciones sucesivas.

Aportaciones procedentes del campo de la Nefrología (Brenner)

En el año 1985, Wadsworth et al. publicaron el primer trabajo que relaciona el peso al nacer con la presión arterial⁷. Estos autores valoraron la presión arterial en una cohorte de nacimiento de 5.362 sujetos a la edad de 36 años, y apreciaron una prevalencia de la hipertensión dos veces mayor en los varones que en las mujeres. Entre los parámetros valorados (mortalidad de sus padres, consumo de cigarrillos, factores sociales, masa corporal actual y peso al nacer), el peso al nacer presentaba correlación estadística, de tal forma que, a menor peso al nacer, mayores eran las cifras de presión arterial.

En 1988, Gennser et al. relacionaron el bajo peso al nacer con la susceptibilidad a padecer hipertensión arterial en la edad adulta⁸.

Ese mismo año, Barker et al., en colaboración con el Dr. J. Golding, analizaron este aspecto en una muestra nacional de 9.921 niños de 10 años de edad, nacidos en Gran Bretaña y seguidos desde el nacimiento⁹. La presión arterial se relacionó de forma inversamente proporcional al peso al nacer. La presión sistólica disminuía 0,80 mmHg por cada kilogramo de aumento en el peso al nacer.

Barry M. Brenner, también en el año 1988, postula a partir de observaciones clínicas que una masa nefronal disminuida puede producir hipertensión arterial por limitación en la excreción de sal¹⁰. Avanza, desde una perspectiva novedosa, la hipótesis de que la dotación de nefronas al nacer está inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar hipertensión esencial en el período de adulto. Por primera vez se aplican al campo de la nefrología las observaciones de Barker y la explicación científica de la relación entre el peso al nacer y la presión arterial en la adultez.

Otro aspecto novedoso de este autor es la descripción de la relación entre la masa nefronal global y, por ende, la superficie de filtración, y la susceptibilidad a padecer enfermedad renal crónica (ERC)¹¹. En 1993 introduce en la clínica un término muy descriptivo: «oligonefropatía congénita», es decir, una disminución de la dotación nefronal individual presente ya en el momento del nacimiento, y lo relaciona con la hipertensión arterial y el riesgo de ERC en la edad adulta^{12,13}.

En una excelente revisión de la ERC y de los factores de progresión, ya incluye el bajo peso al nacer como factor iniciante de ERC¹⁴.

Prueba de la relevancia del tema, en la última edición del libro *Brenner and Rector's The Kidney* se dedica un capítulo entero a este tema¹⁵.

Conocimiento de la nefrogénesis

La nefrogénesis –riñón definitivo o metanefros– comienza en la novena semana de gestación, y se extiende hasta la 36. Se inicia a partir de la yema ureteral con sucesivas dicotomizaciones o ramificaciones en cuyo extremo se localiza el blastema metanéfrico, con el que interactúa. Algunas de estas células mesenquimales inician una transición mesénquimo-epitelial que formará la mayoría del epitelio tubular. Tras la formación de vesículas y corpúsculos alargados en forma de coma, el extremo distal se une al brote ureteral y el proximal es invadido por células endoteliales inmaduras que inician la glomerulogénesis y dan lugar a las nefronas. Al realizar el estudio morfológico, se aprecia que las nuevas nefronas/glomérulos se colocan en capas, de tal forma que las nuevas se van situando en capas externas y las antiguas van quedando en regiones más profundas. El 60% de las

nefronas se forman en el tercer trimestre de gestación¹⁶, dando lugar a 9 o 10 capas de glomérulos visibles en las preparaciones histológicas (figura 1). La dotación o masa nefronal que se alcance en ese momento será aquella con la que el individuo afrontará el resto de su vida. El riñón fetal en desarrollo es sensible a la masa corporal fetal, de tal forma que el tamaño renal al nacer y el peso están íntimamente relacionados. El peso al nacer es la pista más valiosa de la masa nefronal total.

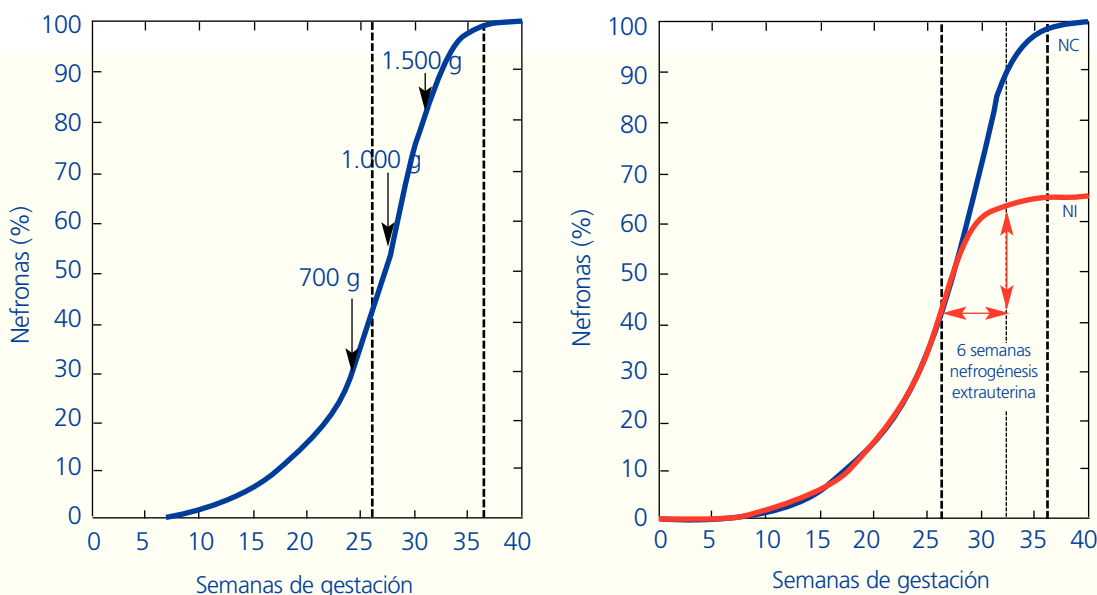
En el año 2004, María Rodríguez et al. publicaron un trabajo acerca de la nefrogénesis/glomerulogénesis en el RN pretérmino y su expresión patológica¹⁶. Gracias a este trabajo, sabemos que el proceso puede continuar en la vida extrauterina a lo largo de 40 días siempre que el ambiente que rodea al RN y su situación clínica sean óptimos. Esta patóloga introduce por primera vez el concepto de «oligonefropatía de la prematuridad», que sería una forma especial de oligonefropatía producida por una detención precoz del proceso de nefrogénesis extrauterina. Este concepto tiene una extraordinaria importancia por lo que se refiere a su aplicación en la clínica diaria. Es labor del neonatólogo y del nefrólogo infantil proporcionar al RN las condiciones óptimas para que la nefrogénesis continúe, procurando una situación hemodinámica buena y evitando fármacos nefrotóxicos, entre los

cuales los más representativos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno o la indometacina, y los aminoglucósidos.

Integración de estas tres aportaciones teóricas

Estas tres aportaciones realizadas inicialmente desde un punto de vista teórico se han ido comprobando en el campo de la clínica con el paso de los años, y nos hacen pensar que, al menos desde un punto de vista teórico, el RN de bajo peso, tras una gestación a término o pretérmino, constituye un grupo de riesgo para padecer ERC. Así, relacionando los tres campos de conocimiento, estamos en condiciones de definir una entidad nosológica propia: la oligonefropatía neonatal por detención de la nefrogénesis. Ésta excluye el daño renal por patología urológica y las displasias renales de causa genética. Puede ser de dos tipos, el primero de los cuales es la congénita: nace ya con la entidad. Se trata de pacientes que han completado el período de nefrogénesis intraútero pero de forma insuficiente o patológica, porque se ha ralentizado o frenado. La causa reside en un medio ambiente intrauterino desfavorable, secundario a una desnutrición materna o a anomalías en la unidad feto-placentaria. El segundo tipo es la adquirida en el período perinatal:

■ **Figura 1**
Nefrogénesis.



Izquierda: El 60% de las nefronas se forman en el tercer trimestre de la gestación, finalizando en la semana 36 (período entre barras discontinuas). Marcamos la situación para un nacido en la semana 24 (700 g), 27 (1.000 g) y 32 (1.500 g). **Derecha:** El nacimiento en la semana 26 de gestación va seguido de un período de nefrogénesis extrauterina de 6 semanas. Si este proceso se ve alterado, el resultado será una nefrogénesis incompleta (NI) con un déficit de masa nefronal, frente a la nefrogénesis completa (NC) del nacido a término.

nace de forma prematura en plena etapa de nefrogénesis activa. Si las condiciones que le rodean son óptimas, podrá completar seis semanas de nefrogénesis extrauterina. Incluso así, persisten las dudas sobre el hecho de que un RN extremadamente pretérmino, nacido en la semana 24-25 de gestación (límite actual de la viabilidad), pueda completar la nefrogénesis, puesto que el período de generación de nefronas abarcaría hasta la semana 30-31, quedando por delante 4-5 semanas de detención de este proceso. Además, debería estar en un medio ambiente óptimo y, sin embargo, en muchas ocasiones una prematuridad tan extrema va asociada a alteraciones fisiológicas graves con inestabilidad hemodinámica, sepsis e insuficiencia respiratoria que hacen necesaria la ventilación mecánica, fármacos inotrópicos, aminoglucósidos, AINE y vancomicina, lo que entorpece este proceso.

Posteriormente, esta entidad tiene una evolución similar a otras que cursan con un déficit de masa nefronal; sabemos que los mecanismos de adaptación darán lugar a una sobrecarga hemodinámica glomerular y a una hiperfiltración en las nefronas remanentes, perpetuando el proceso hiperfiltración-hipertensión arterial-proteinuria-esclerosis glomerular, que desembocará en una ERC.

Desde el punto de vista patológico, Hodgkin y D'Agati han descrito la anomalía histológica propia de este mecanismo patogénico que es la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSSF) en seis pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 g)¹⁷. Todos presentaban esta entidad y ausencia de otros factores de riesgo para GSSF secundaria a una media de edad de 32 años.

ACERCAMIENTO PRÁCTICO

En los últimos años se han publicado en la literatura médica varios artículos de evaluación renal a pacientes de bajo peso al nacer o prematuros. En ellos, se valoran aspectos como la función renal (filtrado glomerular, función tubular, microalbuminuria), el tamaño renal y la tensión arterial.

Función renal

De los últimos años (1992-2010), destacamos 10 artículos acerca de la valoración de la función renal en relación con el peso al nacer o la prematuridad. Estos trabajos valoran el filtrado glomerular, parámetros de función tubular y la medición de la microalbuminuria.

La población de estudio es heterogénea: RN de menos de 1.500 g frente a un grupo de control de RN a término; RN con menos de 32 semanas de gestación frente a RN

a término (con subgrupos de peso adecuado a la edad gestacional [AEG] y pequeños para la edad gestacional [PEG]; RN de menos de 1.000 g frente a RN a término; RN (a término o pretérmino) PEG frente a AEG.

La edad a la que se hace la valoración oscila entre los 6 y los 30 años, y los hallazgos más destacables son los siguientes:

Valoración del filtrado glomerular^{18,20-28}

De los diez artículos en los que se valora este aspecto, sólo en tres se encuentran diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, sin repercusión clínica y con valores siempre en el rango de la normalidad.

- En un estudio en RN con un peso por debajo de los 1.000 g frente a un grupo control de nacidos a término y valorados a los 6-12 años de edad, se aprecia una creatininemia mayor en el grupo de estudio ($0,62 \pm 0,1$ frente a $0,53 \pm 0,1$ mg/dl) y un filtrado glomerular estimado por la fórmula de Schwarz menor (117 ± 17 frente a 131 ± 17 ml/min/1,73 m²)²¹.
- En una muy amplia cohorte de 7.457 niños seguidos desde el período neonatal, el Nord Trøndelag Health Study (HUNT) valora la relación entre el peso al nacer y el filtrado glomerular a los 20-30 años de edad²⁴. El aclaramiento de creatinina disminuía 4,0 ml/min en varones y 2,9 ml/min en mujeres por cada descenso en una desviación estándar del peso al nacer. El efecto era menos consistente en mujeres en comparación con varones.
- En una cohorte de 50 pacientes nacidos antes de la semana 30 de gestación, con un peso de menos de 1.000 g, en los que se valora el filtrado glomerular por aclaramiento de inulina a los 7,6 años de media, se aprecia que los que tienen un retraso de crecimiento intrauterino o extrauterino presentan un peor filtrado comparado con los que tienen un crecimiento intrauterino y extrauterino apropiado: 107 frente a 125 ml/min/1,73 m². El filtrado glomerular medio fue de 112 ml/min/1,73 m², y ningún paciente presentaba insuficiencia renal²⁶.

Valoración de la función tubular^{18,19,21,27-29}

Seis artículos valoran este aspecto, todos ellos en prematuros de menos de 32 semanas o con un peso inferior a los 1.500 g. Los dos primeros artículos de la literatura que valoran la función tubular del RN prematuro en edad escolar son españoles:

- En el artículo pionero (Monge et al., Santa Cruz de Tenerife) se incluyen RN con peso al nacer por debajo de los 1.500 g. Estos autores encuentran datos de disfunción tubular en el control realizado en edad preescolar/escolar hasta en un 65% de los pacientes. Destaca una disminución de la capacidad de excreción urinaria de amonio tras el estímulo con furosemida (38%), hipercalcemia (26%), hipocitratemia (24%) y un aumento de la excreción urinaria de N-acetilglucosaminidasa (NAG)¹⁹.
- En el segundo estudio (Rodríguez-Soriano et al., Bilbao), se encuentran anomalías en el manejo tubular de fosfatos e hipercalcemia²¹.
- Posteriormente, todos los artículos que valoran esta cuestión aprecian valores de calcemia patológicos de forma significativa, que oscila entre un 17 y un 26% de los pacientes, mientras que otro artículo encuentra anomalías en el manejo tubular de fosfatos en edad escolar²⁹.

Microalbuminuria^{18,20-23,25-28}

Este aspecto nefrológico se valora en nueve artículos. Sólo en dos de ellos se encuentra una incidencia aumentada de microalbuminuria patológica:

- RN con peso al nacer por debajo de 1.500 g, valorados a la edad de 6,3-8,2 años. El 8,3% de los pacientes presentaban microalbuminuria patológica, factor que se relacionó con un episodio de hipotensión en período perinatal, así como con el Z-score del peso a los 12 meses de edad y con el incremento de peso a los 6 y 12 meses de edad corregida²³.
- En una cohorte de 50 pacientes nacidos antes de la semana 30 de gestación, con un peso inferior a los 1.000 g, los niños con displasia broncopulmonar presentaban una microalbuminuria significativamente mayor²⁶.

Conclusiones sobre la valoración de la función renal

La evaluación del filtrado glomerular en los primeros 20-30 años de vida es normal. La mayoría de estudios publicados no encuentran diferencias significativas entre la población estudiada y un grupo control, excepto en el caso en que se estudien RN extremadamente prematuros (peso por debajo de 1.000 g), en el que dos artículos encuentran diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, pero no clínico. La edad media de valoración fue entre 6 y 12 años^{21,26}. En una amplísima serie de RN tam-

bién se pudo relacionar el Z-score de peso con el filtrado glomerular²⁴.

La incidencia de hipercalcemia es superior a lo normal en los prematuros que pesan menos de 1.500 g al nacer.

La microalbuminuria es normal.

Tamaño y morfología renal

En los últimos años, destacan ocho artículos acerca de la valoración del tamaño y las características ecográficas renales en relación al peso al nacer o a la prematuridad.

La población de estudio es heterogénea: RN con un peso por debajo de 1.500 g frente a un grupo de control de RN a término; RN de menos de 32 semanas de gestación frente a RN a término (con subgrupos de AEG y PEG); RN con un peso inferior a los 1.000 g frente a RN a término; RN (a término o pretérmino) PEG frente a AEG; RN aborígenes australianos; RN pretérmino PEG frente a AEG.

Estos estudios realizan una valoración a largo plazo, entre los 5 y 20 años^{18,19,21-23,25-27,30}.

Los hallazgos más destacables son:

- Sólo en tres de los ocho artículos mencionados hay anomalías renales en el control ecográfico, mientras que el resto son normales.

Las anomalías encontradas son:

- Aumento de la incidencia de hipercalcemia renal de patrón cortical en el control en la edad preescolar/escolar de un grupo de RN con un peso de menos de 1.500 g. en un 18% de la muestra y un 9% de nefrolitiasis¹⁹.
- En una población especial como la de los aborígenes australianos, con una alta incidencia de RN de bajo peso (19%) y ERC, se apreció que el volumen renal en pacientes de bajo peso al nacer frente a un grupo control de peso normal fue menor de forma significativa³⁰.
- En RN pretérmino de menos de 30 semanas y con un peso al nacer por debajo de 1.000 g, el control ecográfico a los 7,6 años fue menor que en el grupo control²⁶.

Conclusión: la valoración morfológica renal, incluyendo el tamaño renal, es normal. De nuevo, el grupo de pacientes con un peso inferior a los 1.000 g puede presentar un riesgo más elevado.

Tensión arterial

Tensión arterial clínica

En ocho artículos se valora la tensión arterial clínica, en edades que oscilan entre los 5 y 20 años^{21,23,26,27,33-34}. Cabe destacar:

- Dos artículos valoran a los RN pretérmino con un peso de menos de 1.000 g²¹ o de menos de 1.500 g²³ frente a un grupo control de RN a término, en edad escolar (6-12 años), sin encontrar diferencias en las cifras de presión arterial.
- Otro trabajo presenta a los RN extremadamente prematuros (menos de 30 semanas de gestación o con un peso al nacer por debajo de 1.000 g) en su control a los 7,6 años con hipertensión *borderline*²⁶.
- Destacamos otros tres artículos: el primero, por el tiempo de evolución hasta la evaluación (20 años), realizado a RN con un peso inferior a los 1.500 g frente a un grupo control de RN a término adecuados a la edad gestacional³¹. Se encontraron diferencias entre ambos grupos en la presión arterial sistólica (PAS). Los otros dos artículos son destacables por el amplio número de participantes. Uno es el estudio inglés basado en el Health Survey for England, que engloba a 15.639 niños (población general) de los que se conocía la edad gestacional y el peso al nacer. A los 15 años, valoraron la tensión arterial, comparando los resultados de acuerdo con el Z-score de peso al nacer y el Z-score de peso a los 15 años³². Se apreció una relación entre el peso al nacer y la presión arterial. Esta relación se potenciaba al añadir en el modelo estadístico el peso a los 15 años. Sin embargo, en el otro estudio que contaba con una amplia población de sujetos, los investigadores estadounidenses pusieron de manifiesto que los niños pequeños para la edad gestacional no presentaban más riesgo de hipertensión que aquéllos con una edad gestacional adecuada, si bien el estudio se hizo a los siete años en contraposición con los 15 años del estudio anterior³³. Este trabajo se llevó a cabo con datos del US Collaborative Perinatal Project, que contaba con una cohorte de 29.973 niños. Todos eran RN a término. Por otra parte, se apreció un mayor riesgo de hipertensión arterial en aquellos casos con incremento en el percentil de peso en esos siete años.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

Destacamos 11 artículos en los que se aplica esta técnica para valorar la relación del peso al nacer con la presión arterial^{28,35-39} o, más específicamente, la prematuridad con la presión arterial^{20,40-43} en edades posteriores de la vida.

El primer trabajo de la literatura que aplica la MAPA para relacionar el peso al nacer con la presión arterial fue el de Lurbe et al. en el año 1996³⁵. Valorados 336 niños nacidos a término cuando tenían entre 6 y 16 años de edad, hallaron que el peso al nacer estaba relacionado de forma inversa con la PAS durante el período de actividad, incluso en ausencia de retraso de crecimiento intrauterino, y que esta influencia se incrementaba con la edad. En el año 2001 ampliaron la muestra a 630 niños de 4 a 18 años, todos ellos nacidos a término, relacionando el menor peso al nacer con valores de presión arterial más altos³⁶. La variabilidad expresada como la desviación estándar sobre la media también era más alta en este grupo. Asimismo, se apreció una relación entre el peso en el momento de la valoración y la PAS a lo largo de las 24 horas del registro.

En el año 2009, este mismo grupo valora la influencia combinada del peso/índice de masa corporal (IMC) en el momento de la valoración con el peso al nacer en la presión arterial³⁹. Al valorar a 442 pacientes entre los 10 y 12 años distribuidos en grupos, constataron que la presión arterial clínica, los valores medios de MAPA 24 horas y la PAS de día y de noche eran mayores en el grupo que se asociaba a bajo peso al nacer y eran obesos frente al grupo de peso normal al nacimiento y no obeso.

También en 2009, en 34 pacientes con bajo peso al nacer frente a un grupo control de nacidos con peso normal y evaluados a los 8-11 años, se describe la relación del peso al nacer con un incremento de la presión arterial diastólica (PAD) 24 horas, la PAD en actividad, la PAS y la PAD nocturnas, y menor descenso nocturno de la PAS y la PAD³⁸.

Por el contrario, dos estudios no encontraron una relación significativa entre el peso al nacer y los valores obtenidos por MAPA: un estudio prospectivo con casos controles³² publicado en 2002 a la edad de 12 años y otro publicado recientemente²⁸ valoraron a los pacientes entre los 6 y los 12 años. Ambos comparan dos grupos de RN a término y PEG frente a AEG sin encontrar diferencias.

En cuatro artículos se aplica la técnica específicamente en pacientes prematuros, hallando en todos ellos anomalías. El parámetro afectado fue la PAS. Así, ordenados por año de publicación, quedarían de la siguiente forma:

- PAS media más alta en actividad para RN con menos de 33 semanas de gestación (mujeres) al evaluarlos a los 26 años⁴⁰.
- PAS nocturna mayor y patrón no dipper en RN pretérmino de menos de 37 semanas frente a un grupo control de nacidos a término al evaluarlos a los 5-17 años⁴¹.

- RN de menos de 1.500 g con PAS a lo largo de 24 horas mayor al evaluarlos a los 18-27 años⁴².
- RN de menos de 32 semanas con PAS en actividad mayor al evaluarlos a los 20 años⁴³.

Conclusión: Las cifras de tensión arterial se relacionan de forma inversamente proporcional con el peso al nacer. Las diferencias entre los grupos comparados alcanzan la significación estadística, aunque la trascendencia clínica en el período de tiempo aplicado es mínima.

Integración de las aplicaciones prácticas

Si en el epígrafe anterior (teoría) hablábamos de la definición, la etiología, la patogenia y la patología de la entidad, después de analizar las publicaciones de seguimiento, podemos proseguir con la clínica y la historia natural de la enfermedad.

A lo largo de la edad pediátrica no hay manifestaciones clínicas de enfermedad renal. El filtrado glomerular es normal y se aprecia una mayor incidencia de hipercalcemia sin nefrolitiasis asociada, así como anomalías en el manejo renal de fosfatos en los pacientes con un peso al nacer inferior a los 1.000 g. No hay mayor incidencia de microalbuminuria patológica. En la mayoría de pacientes, los estudios ecográficos no muestran anomalías en el tamaño renal en estudios en edad escolar hasta los 12 años. Las cifras de presión arterial son superiores a las de la población de control, aunque dentro del rango de la normalidad.

Los artículos de seguimiento publicados a más largo plazo se realizan a 20-30 años. No sabemos qué pasará en seguimientos más prolongados, cuando estas cohortes de prematuros alcancen la edad de 40-50 años. Los datos hasta la fecha indican que se trata de una población de riesgo de ERC, sobre todo el subgrupo de pacientes con peso al nacer por debajo de 1.000 g.

PAUTAS DE ACTUACIÓN

Nuestra labor como nefrólogos incluye:

Prevención

En este tema, la tarea preventiva adquiere una gran importancia. Es una tarea importante y difícil de llevar a cabo, en muchas ocasiones porque requiere la concienciación del profesional. La formación del especialista de nefrología y neonatología está enfocada al diagnóstico y tratamiento de la patología una vez que se ha producido, y en muchas ocasiones

nos olvidamos la importancia del mantenimiento del estado de salud para procurar que el paciente quede en esta parcela y no transite al estado de enfermedad. De igual forma, la mayoría de los recursos económicos se invierten en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y, en menor proporción, en tareas preventivas.

En el campo preventivo, podemos actuar de la siguiente forma:

Período gestacional

- Mejorar las condiciones nutricionales. Intentar que los RN tengan un peso adecuado a la edad.
- Disminuir la tasa de partos pretérmino.
- Procurar el acceso a un adecuado control y nutrición materna durante la gestación. La actuación en este campo precisa de políticas sociales y sanitarias que se van más allá de nuestra labor médica y que implica cambios a nivel de salud poblacional y socioeconómicos, ya que el modo de vida va muy ligado a la nutrición materna.

Período neonatal

- Intentar que durante el período de nefrogénesis activa las condiciones extrauterinas sean óptimas.
- Perfeccionar la nutrición extrauterina.
- Evitar las situaciones favorecedoras de daño renal agudo.
- Evitar el uso de aminoglucósidos y AINE.

Es ésta una tarea apasionante, ahora que tan de moda está la terapia regenerativa y, en el futuro, la terapia con células madre. Los profesionales que atendemos a estos pacientes podemos ir más allá para favorecer y no entorpecer la propia terapia generativa del organismo en desarrollo.

Diagnóstico y tratamiento

En el apartado anterior se hacía hincapié en la importancia de la labor preventiva, puesto que de esta forma el RN no presentaría un déficit en la masa nefronal. Aun así, incluso en una situación idónea, los grandes prematuros tendrían complicado completar la nefrogénesis de la misma forma que en una gestación a término sin patología. Por ello, sabiendo que se trata de un grupo de riesgo para el desarrollo de ERC, se debe poner en marcha un programa de detección precoz de esta patología. La técnica de

detección es sencilla. Basta con un control clínico adecuado, la realización de tira reactiva de orina, un índice microalbúmina/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 detección suelen ser normales. Por todo esto, la labor de detección debe integrarse en el programa de salud pediátrico, por lo que se refiere al seguimiento del paciente de menos de 1.500 g por parte del pediatra de cabecera. Los controles pediátricos deben ser rutinarios y un poco más exhaustivos. No obstante, el paciente no ha de tener conciencia de enfermedad para «no crear enfermos».

Es muy importante insistir en la importancia de unos buenos hábitos de vida que incluyan la práctica regular

de ejercicio y una dieta cardiosaludable, evitando el sobrepeso.

En el caso de encontrar alguna anomalía en estos controles, se ha de derivar al paciente a la consulta de nefrología. Se iniciarán las medidas de renoprotección, incluyendo el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II y el control del riesgo vascular.

Cuando se alcanza una situación de daño renal avanzado, realmente se trata de un fracaso en nuestra labor preventiva. Si esto sucede, nos estaríamos quedando sólo en la restringida parcela médica que abarca el diagnóstico y el tratamiento de una patología ya instaurada.

Puntos clave

1. Los RN de muy bajo peso en el momento del nacimiento (menos de 1.500 g) son un grupo de riesgo de padecer ERC
2. Durante el período de la infancia y la adolescencia, los pacientes permanecen asintomáticos.
3. 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977;31:91-5.
2. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-81.
3. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:1519-24.
4. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-7.
(••) Barker hace una revisión de su teoría y de cómo surgió, 21 años después de la publicación del artículo inicial.
5. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2008;102:90-3.
(•) Conceptos claves de la teoría del desajuste o *mismatch*.
6. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61:5R-10R.
7. Wadsworth MEJ, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JRT. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking, and body mass. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1534-8.
8. Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1498-500.
9. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ* 1988;297:134-5.
10. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47.
(•••) Por vez primera, Brenner relaciona la masa nefronal del individuo al nacer con el desarrollo de hipertensión arterial. Asimismo, se intuye su relación con la enfermedad renal crónica.
11. Lafferty HM, Brenner BM. Are glomerular hypertension and «hypertrophy» independent risk factors for progression of renal disease? *Semin Nephrol* 1990;10:294-304.
12. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:691-5.
(•••) Brenner introduce en la clínica el concepto de oligonefropatía congénita.
13. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;97:S68-77.
14. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694-705.
(••) En este artículo se incluye el bajo peso al nacer como factor promotor y perpetuador de la enfermedad renal crónica.

15. Luyckx VA, Brenner BM. Nephron endowment. En: Brenner, ed. Brenner and Rector's The Kidney. 8.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 654-75.
16. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17-25.
(●●●) Aplica la técnica de recuento glomerular radial al examinar los riñones de recién nacidos pretérmino fallecidos. Pone de manifiesto que la nefrogénesis puede continuar extraútero durante seis semanas. Introduce el concepto de oligonefropatía de la prematuridad.
17. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:71-6.
(●●●) Primera serie de pacientes prematuros con esclerosis segmentaria y focal secundaria a oligonefropatía neonatal.
18. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784-8.
19. Monge M, García-Nieto VM, Doménech E, Barac-Nieto M, Muros M, Pérez-González E. Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* 1998;79:269-73.
(●●) Valoración tubular pionera y más completa realizada hasta la fecha en prematuros con un peso inferior a los 1.500 g.
20. Kistner A, Celsi G, Vanpée M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol* 2000;15:215-20.
21. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005;20:579-84.
22. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, Dekker FW, Nauta J, de Rijke YB, et al. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. *Am J Kidney Dis* 2007;50:542-51.
(●●) Los pacientes se estudian a los cinco años, de forma exhaustiva, aunque la muestra es pequeña.
23. Iacobelli S, Loprieno S, Bonsante F, Latorre G, Esposito L, Gouyon JB. Renal function in early childhood in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2007;24:587-92.
24. Hallan S, Euser AM, Irgens LM, Finken M, Holmen J, Dekker FW. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:10-20.
25. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1309-15.
26. Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Devenir renal des enfants nés grands prématures: un suivi simple mais régulier est nécessaire. *Arch Pediatr* 2009;16:542-8.
(●●) Estudio bien planteado en prematuros con un peso de menos de 1.000 g.
27. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, Cholevas V, Andronikou S. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *Am J Kidney Dis* 2009;54:850-8.
28. Bilge I, Poyrazoglu S, Bas F, Emre S, Sirin A, Gokalp S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in term small-for-gestational age children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:119-26.
29. Jones C, Judd B. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2006;21:299.
30. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001;37:915-20.
31. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (< 1.5 kg) young adults. *Pediatr Res* 2005;58:677-84.
32. Primates P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension* 2005;45:75-9.
33. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 2007;119:1264-70.
34. Salgado CM, Jardim V, Teles G, Nunes MC. Influence of low birth weight on microalbuminuria and blood pressure of school children. *Clin Nephrol* 2009;71:367-74.
35. Lurbe E, Redón J, Alvarez V, Durazo R, Gómez A, Tacons J et al. Relationship between birth weight and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation. *Am J Hypertens* 1996;9:787-94.
(●●) Primera vez que se aplica la MAPA al estudio de la relación entre el peso al nacer y la presión arterial.
36. Lurbe E, Torro I, Rodríguez C, Álvarez V, Redón J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension* 2001;38:389-93.
37. Rahiala E, Tenhola S, Vanninen E, Herrgård E, Tikanoja T, Martikainen A. Ambulatory blood pressure in 12-year-old children born small for gestational age. *Hypertension* 2002;39:909-13.
38. Salgado CM, Brandão PC, Jardim V, Bittencourt F, Teles G, Nunes MC. Baixo peso ao nascer como marcador de alterações na monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92:107-21.
39. Lurbe E, Carvajal E, Torro I, Aguilar F, Álvarez J, Redon J. Influence of concurrent obesity and low birth weight on blood pressure phenotype in youth. *Hypertension* 2009;53:912-7.
40. Kistner A, Celsi G, Vanpée M, Jacobson SH. Increased systolic daily ambulatory blood pressure in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol* 2005;20:232-3.
41. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 2007;151:399-403.
42. Hovi P, Andersson S, Räikkönen K, Strang-Karlsson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *J Pediatr* 2010;156:54-9.
43. Keijzer-Veen MG, Dülger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010;25:509-16.