

Prematuridad y bajo peso al nacer como factores de riesgo de enfermedad renal crónica

Sol Carriazo^{1,3}, Daniela Yucuma², Priscila Villalvazo³, Alberto Ortiz^{1,3}

¹Departamento de Nefrología e Hipertensión. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

²Escuela Andaluza de Salud Pública. Universidad de Granada. Granada

³Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2022;14(1):11-23

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (sexta en España) en 2040 y en la segunda en España antes de final de siglo. Solo un abordaje holístico de la ERC, con énfasis en la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz, puede evitar que se cumplan estos pronósticos. Cerca de uno de cada diez niños nacen de forma prematura. La prematuridad, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional aumentan el riesgo de desarrollar hipertensión y ERC en la edad adulta. En esta revisión abordamos la relación entre prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional con la ERC, y proponemos medidas de seguimiento y cribado destinadas a prevenir el desarrollo de ERC y, si no se puede prevenir, a facilitar un diagnóstico temprano e intervención precoz que limiten la carga de la enfermedad renal y sus consecuencias negativas sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad prematura.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipertensión. Prematuridad. Bajo peso al nacer. Bajo peso para la edad gestacional.

Preterm birth and low birth weight as risk factors for chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) will be the 5th cause of death worldwide (the 6th in Spain) in 2040 and the 2th in Spain before the end of the century. Only a holistic approach to CKD, with emphasis in prevention, and early diagnosis and treatment, could prevent the achievement of these prognostics. Almost one in ten children born premature. Prematurity, low birth weight and being small for gestational age increase the risk for developing hypertension and CKD in adults. In this review we discuss the relationship between prematurity, low birth weight and small for gestational age with CKD, and propose recommendations for the follow-up and early evaluation in order to prevent the development of CKD, or facilitate an early diagnosis and intervention, in case prevention is not possible, limiting, in this regard, the burden of kidney disease and its negative consequences on cardiovascular disease and premature death.

Key words: Chronic kidney disease. Hypertension. Prematurity. Low birth weight. Small for gestational age.

INTRODUCCIÓN

Cerca de uno de cada diez niños nace de forma prematura. En las últimas décadas, los avances en cuidados prenatales y neonatales, el mayor número de embarazos múltiples relacionados

con el uso de la fertilización *in vitro*¹ y el aumento de la supervivencia de los prematuros han aumentado el número de prematuros que llegan a adultos^{2,3}. Estudios recientes han asociado la prematuridad, el bajo peso al nacer (BPN) y ser pequeño para la edad gestacional (PEG)⁴ con el desarrollo de enfermedad renal y cardiovascular de adultos⁵⁻⁷. Esta revisión explora las implicaciones del parto pretérmino y del BPN/PEG en el desarrollo de hipertensión y enfermedad renal crónica (ERC) de adultos.

Correspondencia: Sol Carriazo

Departamento de Nefrología e Hipertensión.

Unidad de Diálisis.

Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Av Reyes Católicos, 2, 3.ª planta. 28040 Madrid

somacaju@hotmail.com

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE ENFERMEDAD

Las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes o KDIGO definen la ERC como la presencia de alteraciones de la estructura o función de los riñones durante más de 3 meses, con

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

consecuencias para la salud⁸. Esta se diagnostica con uno de los siguientes criterios diagnósticos: presencia de un marcador de daño renal (p. ej., albuminuria-excreción de albúmina > 30 mg/24 h; ratio albúmina-creatinina urinaria > 30 mg/g, o alteraciones del sedimento urinario o alteraciones electrolíticas u otras anomalías debido a defectos tubulares, o anomalías detectadas por histología, o anomalías estructurales detectadas por imagen, historia de trasplante renal) o disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), usando ecuaciones basadas en creatinina sérica (< 60 ml/min/1,73 m²)⁸. En etapas tempranas, la ERC puede ser asintomática, por lo que requiere adecuada evaluación y seguimiento de individuos con factores de riesgo⁹.

Tener ERC implica mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa o cardiovascular, progresión de esta hasta necesitar terapia de reemplazo renal (TRR) y de fracaso renal agudo (FRA)^{8,10-12}. La mortalidad anual de personas con ERC es hasta 100 veces mayor que en los controles de edad similar¹². De hecho, la supervivencia a los 5 años de los pacientes en diálisis es más baja que en todas las formas de cáncer combinadas¹³.

Globalmente, cerca de 850 millones de personas tienen ERC¹⁴. En 2017, 1,2 millones de personas murieron de ERC a nivel mundial y la ERC causó 36 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Según las proyecciones de Global Burden of Disease (GBD), la ERC se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (sexta en España) en 2040 y en la segunda en España antes de finales de siglo^{13,15,16}.

Actualmente, existe un gran número de personas sin diagnóstico etiológico¹⁷⁻²¹; por tanto, se necesita definir mejor las causas para identificar y tratar los factores de riesgo, y desarrollar campañas de prevención temprana^{22,23}.

PREMATURIDAD Y BAJO PESO AL NACER: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La prematuridad se define como nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG). Se considera bajo peso al nacer (BPN) al peso inferior a 2.500 g (tabla 1). El BPN puede ser el resultado de dos condiciones: la prematuridad o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)^{24,25}. Sin embargo, los valores absolutos de peso al nacer podrían ser inapropiados a la hora de clasificar al recién nacido, por lo que se tiende a utilizar valores de peso al nacer en relación con la duración de la gestación. La definición exacta de pequeño para la edad gestacional (PEG) no es clara. Las más aceptadas son: recién nacido cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 10 para la EG de su población de referencia y su sexo o recién nacido con peso al nacer y/o longitud menor o igual a 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la EG^{4,26-28} (tabla 1).

Cerca de 15 millones de lactantes nacen de forma prematura cada año en el mundo. La prematuridad es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años a nivel mundial. La OMS estima que cerca de 30 millones de niños nacen con BPN anualmente (23% de todos los nacimientos)^{29,30}. Cerca del 80% de

Tabla 1. Clasificación de prematuridad y bajo peso, según la edad gestacional y el peso al nacer

Prematuridad ¹⁴²
< 28 semanas: pretérmino extremo
28-32 semanas: pretérmino temprano
32-37 semanas: pretérmino moderado o tardío
Bajo peso al nacer ¹⁴³
< 1.000 g: extremadamente bajo
< 1.500 g: muy bajo
< 2.500 g: bajo
Pequeño para la edad gestacional ²⁶
– Definición 1: peso ≤ percentil 10 según percentiles para la edad gestacional ^a
– Definición 2: peso y/o medida ≤ 2 desviaciones estándar para la edad gestacional ^a

^aValores de referencia según población y sexo.

lactantes con BPN nacen de forma prematura y tienen resultados similares a aquellos que tienen RCIU⁵.

En España, la incidencia de parto pretérmino excede el 5% cada año y es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatales³¹. En concreto, en 2020 20.189 (5,95% del total) niños nacieron prematuros, con una ligera tendencia decreciente desde 2016 (fig. 1). Además, 24.272 (7,16%) niños presentaron BPN (fig. 1). Según el informe *Health at a glance: Europe 2020*, publicado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), España fue uno de los países que tuvo mayor porcentaje de BPN (7,7%) en 2018, superando en más de 1 punto la media de los países de la Unión Europea (6,6%). Únicamente Hungría, Portugal, Bulgaria, Grecia y Chipre presentaron una tasa superior a la española³². En 2020, con la aparición de la pandemia de COVID-19 se reportó una disminución en las tasas de prematuridad tanto en países de altos como de bajos ingresos^{33,34}. En un estudio poblacional de cohortes retrospectivo realizado en Francia, la tasa de prematuridad se redujo el 7,5% (del 5,3 al 4,9%; p < 0,01) para embarazos únicos, comparando los meses de abril y mayo de 2017 a 2019 con el mismo periodo de 2020³⁵.

Se estima que entre el 3 y el 5% de niños nacen PEG en España. Sin embargo, los datos del Instituto Nacional de Estadística registran solo los valores absolutos de EG y el peso al nacer³⁶.

PREMATURIDAD, BAJO PESO AL NACER Y DESARROLLO TARDÍO DE HIPERTENSIÓN O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS O ADULTOS JÓVENES

El modelo de orígenes de la salud y la enfermedad durante el desarrollo (DOHaD, Developmental Origins of Health and Disease) hipotetiza que los eventos ocurridos durante el desarrollo in-

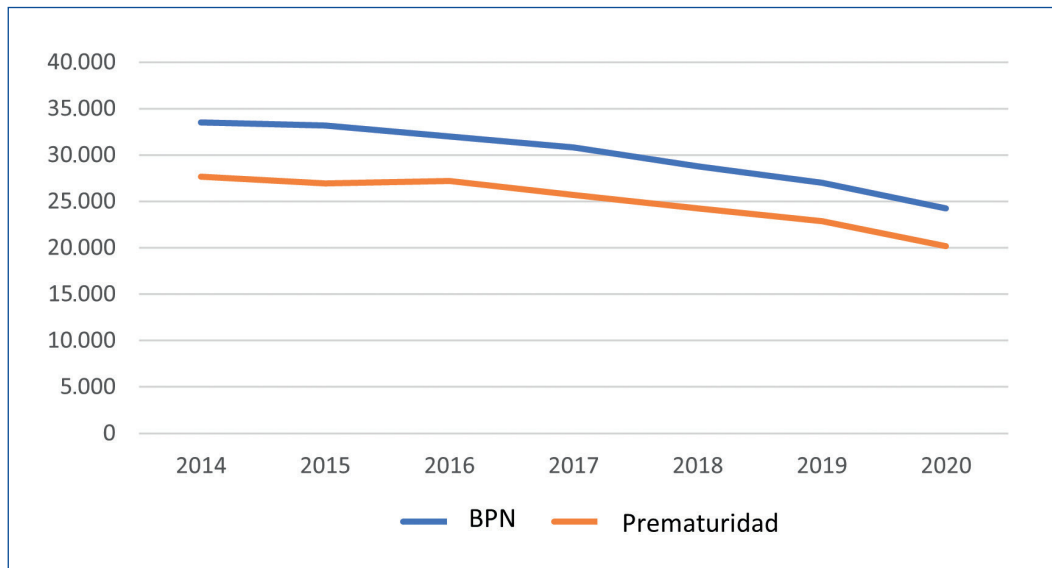


Figura 1. Epidemiología de la prematuridad y bajo peso al nacer (BPN) en España. Datos tomados de INE¹⁴¹.

trauterino («programación fetal») pueden contribuir al riesgo posterior de enfermedades crónicas no transmisibles, como ERC, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otras^{5,37-40}. De hecho, la prematuridad y el BPN se reconocen como factores de riesgo de cada una de estas^{6,41,42}.

Hipertensión arterial

La asociación de BPN con hipertensión fue descrita en la década de 1980⁴³⁻⁴⁵. En un metaanálisis reciente, que incluyó a 1.738 individuos nacidos a término y a 1.342 prematuros, de 10 estudios observacionales publicados antes de 2011, con EG media de 30,2 semanas, se encontró un aumento significativo de la presión arterial sistólica en los individuos nacidos pretérmino⁴⁶. Los autores concluyen que la prematuridad aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión en la vida adulta y la asociación del grado de prematuridad con la gravedad de la hipertensión apoya la existencia de un efecto «dosis-respuesta»⁴⁷. Otro metaanálisis de 78 estudios observacionales publicados antes de 2011 encontró que el BPN aumenta el riesgo de hipertensión comparado con un peso al nacer > 2.500 g (*odds ratio* [OR], 1,21 [1,13-1,3])⁴⁸.

Enfermedad renal crónica

Múltiples estudios observacionales han reportado la relación entre BPN, prematuridad y el riesgo de ERC a lo largo de la vida⁴¹. Un metaanálisis que incluyó 31 estudios de tipo observacional de cohortes, casos y controles (n: 49.376), además de un estudio de vinculación de registros (2.183.317), publicados antes de 2008, encontró aumento del riesgo (OR, 1,73; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,44-2,08) de un desenlace combinado de albuminuria elevada (hay heterogeneidad entre los estudios en el dintel, que osciló entre 30 y 300 mg/g), fallo renal y TFGe baja (inferior al percentil 10 para el sexo o TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Los individuos con BPN tenían un riesgo del 80% mayor de albu-

minuria (OR, 1,81; IC95%, 1,19-2,77), cerca del 60% de mayor riesgo de fallo renal (OR, 1,58; IC95%, 1,83-1,88), y cerca del 80% de mayor TFG baja (OR, 1,79; IC95%, 1,31-2,45)⁶.

El estudio Helsinki Birth Cohort Study⁵⁰ siguió a 20.431 personas nacidas de 1924 a 1944 hasta la muerte o los 86 años. Los prematuros de menos de 34 semanas de gestación tenían riesgo aumentado de ERC, que fue solo estadísticamente significativo en mujeres (*hazard ratio* [HR], 3,2; IC95%, 1,4-7,4). Tener un BPN o marcadores de RCIU se asoció con riesgo de desarrollar ERC en hombres y este riesgo era mayor a menor peso al nacer.

Un estudio sueco⁵¹ incluyó a 4,2 millones de personas con datos de EG al nacer que permitió clasificarlos en pretérmino extremo (22-27 semanas), muy pretérmino (28-33 semanas), pretérmino tardío (34-36 semanas), término temprano (37-38 semanas), a término (39-41 semanas) y postérmino (\geq 42 semanas). Un total de 4.305 individuos (0,1%) desarrollaron ERC, identificada utilizando los códigos CIE-9 y CIE-10 (International Classification of Diseases) en los diagnósticos primarios y secundarios de hospitales y registros ambulatorios en 87 millones de persona-años de seguimiento, con un seguimiento medio por paciente de 21 años. La incidencia de ERC fue 9,2 por 100.000 personas-año para todos los prematuros, 5,9 para pretérmino temprano y 4,5 para nacidos a término. Los pretérmino extremo tenían 3 veces mayor riesgo de desarrollar ERC que los nacidos a término. El 24% de los individuos que presentaron FRA neonatal desarrollaron ERC. La prematuridad se asoció 5 veces más al riesgo de desarrollar ERC antes de los 10 años comparado con los nacidos a término. Las anomalías congénitas se asociaron con una incidencia de ERC 20 veces mayor. Otros factores fueron el sexo masculino y factores maternos, como obesidad y preeclampsia.

Apoyando el impacto de los factores fetoplacentarios en la programación del desarrollo renal, estudios en gemelos han demostrado una TFG más baja y más rápida progresión de ERC

hereditaria en el gemelo con peso más bajo tanto en gemelos dicigóticos como monocigóticos^{52,53}.

Se ha propuesto que BPN y prematuridad solos pueden no ser suficiente para desarrollar directamente ERC, pero su asociación con un número reducido de nefronas disminuye la habilidad para enfrentarse y recuperarse de agresiones, como FRA, glomerulonefritis o daño renal, aumentando el riesgo de progresión a ERC^{42,53-60}.

Algunos factores de riesgo de disminución de la función renal en la edad adulta pueden ocurrir en la etapa preconcepcional y son también factores de riesgo para BPN y/o prematuridad, como diabetes mellitus materna (pregestacional o gestacional) (OR, 7,52; IC95%, 3,97-14,24)^{49,61}, sobrepeso (OR, 1,26; IC95%, 1,05-1,52)⁴⁹, TFG baja⁶², tabaquismo⁶¹, alcohol⁶³ y abuso de sustancias y/o drogas en la madre (fig. 2). La nutrición materna desempeña también un rol importante en el riesgo de ERC de sus descendientes⁶⁴. La desnutrición materna aumenta el riesgo de RCIU y consiguiente BPN⁶⁵, de igual manera que podría favorecer una baja carga de nefronas en el recién nacido, como se ha observado en estudios preclínicos⁶⁶. En estudios con animales, factores como déficits nutricionales de hierro⁶⁷, zinc⁶⁸ y vitamina A⁶⁹ conllevaron un aumento de la presión arterial y/o alteraciones morfológicas (disminución del número de nefronas) o funcionales renales. En estudios observacionales con seres humanos, el déficit de vitamina A durante el embarazo se ha relacionado con menor tamaño renal en recién nacidos^{70,71}. Su metabolito activo regula la transcripción de RET, un receptor tirosina cinasa importante en el desarrollo renal⁷². Otros factores maternos son: etnia, antecedente de BPN, infecciones genitales y medicamentos durante la gestación y factores neonatales, como el uso de nefrotóxicos y el crecimiento compensatorio⁷³⁻⁷⁹.

¿PREMATURIDAD O BAJO PESO AL NACER?

Existe una sobreposición entre BPN y prematuridad, cuestionando si la asociación con la hipertensión arterial y la ERC es reflejo tan solo de la prematuridad o si las restricciones del crecimiento o BPN son factores independientes⁸⁰.

Tanto la prematuridad como el BPN fueron factores de riesgo independiente de hipertensión a lo largo de la vida⁸¹. El riesgo de hipertensión en adultos > 50 años fue casi el doble (OR, 1,9; IC95%, 1,1-3,3) en aquellos con RCIU que en aquellos con peso normal al nacer⁸¹.

Un estudio noruego de 1.852.080 individuos estimó el riesgo de fallo renal hasta los 42 años según las categorías de peso al nacer y prematuridad. El BPN se asoció con mayor riesgo de fallo renal (HR, 1,63; IC95%, 1,29-2,06) y la asociación fue más fuerte durante los primeros 18 años de vida, pero no hubo asociación entre los 18 y los 42 años, excluyendo a individuos con enfermedades congénitas. Sin embargo, ser PEG se asoció con mayor riesgo de fallo renal entre 18 y 42 años, siendo el riesgo mayor en los prematuros que eran PEG que en los nacidos a término que eran PEG (HR, 4,02; IC95%, 1,79-9,03; y HR, 1,41; IC95%, 1,05-1,9, respectivamente). De acuerdo con este estudio, ambos son factores de riesgo que se potencian entre ellos y el mayor riesgo de fallo renal se observa en los prematuros PEG^{54,82}. En este sentido, los lactantes prematuros PEG tenían menos nefronas que aquellos con peso adecuado para la EG, demostrando el efecto adicional de la RCIU en prematuros⁸³. Además, lactantes prematuros que desarrollaron fallo renal durante el periodo neonatal, definido como una elevación sostenida de creatinina ≥ 2 mg/dl, tenían menos nefronas que aquellos que no presentaban fallo renal⁸⁴.

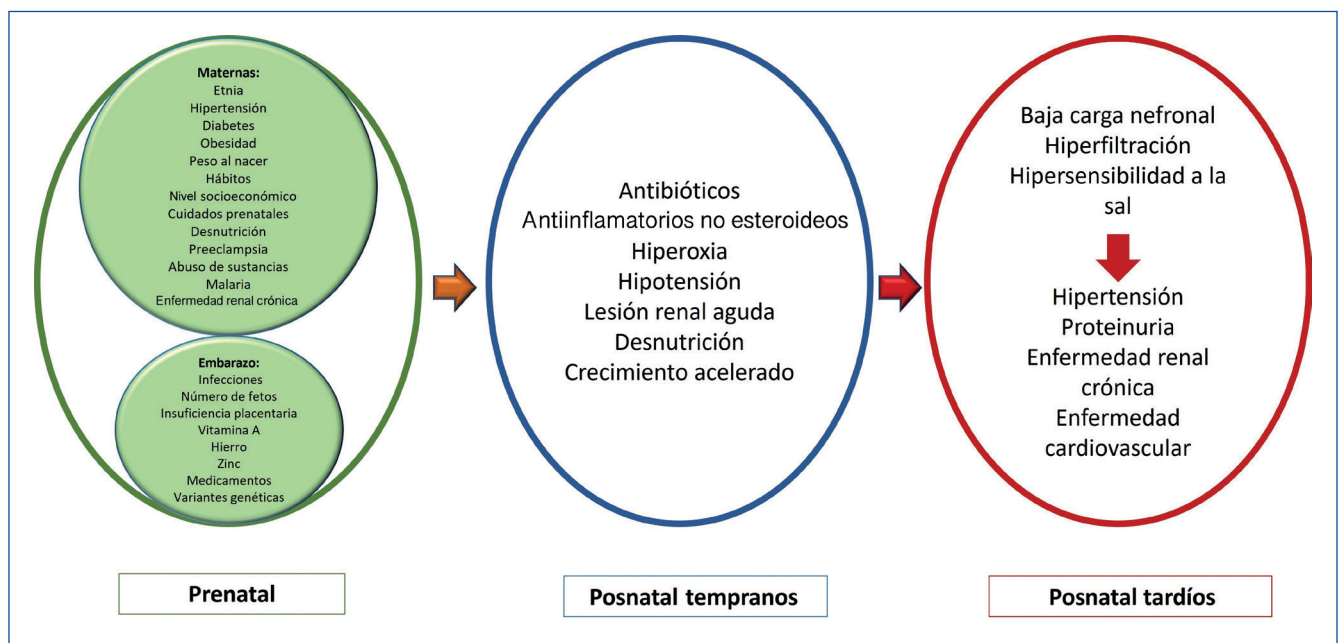


Figura 2. Efecto de los factores prenatales y posnatales tempranos en la aparición de hipertensión y enfermedad renal crónica a lo largo de la vida.

MODELOS PRECLÍNICOS DE PREMATURIDAD Y DESARROLLO POSTERIOR DE HIPERTENSIÓN O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La relación entre prematuridad y desarrollo de ERC o hipertensión se ha estudiado en ratones y babuinos. El desarrollo renal difiere en ratones y seres humanos en la duración de la nefrogénesis (1-2 semanas posparto frente a 34-37 semanas de gestación), y otros factores histológicos, genéticos y moleculares⁸⁵⁻⁸⁷. Por ello, el modelo babuino de prematuridad podría mostrar una mayor aproximación a recién nacidos humanos.

En ratones, solo la prematuridad tuvo un efecto profundo en la nefrogénesis. Los ratones prematuros (nacidos 1 o 2 días más temprano) nacieron con un número de nefronas reducido, una formación de nefronas posnatal alterada y una predisposición a desarrollar ERC con albuminuria (286 ± 83 frente a 176 ± 59 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) e hipertensión (presión arterial media de 134 ± 18 frente a 120 ± 14 mmHg) en comparación con animales nacidos a término (> 5 semanas de gestación)⁸⁸. Aunque el número de nefronas se normalizó en relación con el peso corporal, permaneció más bajo en ratones prematuros comparados con aquellos a término, ya que los ratones prematuros tendieron a tener menor tamaño. A partir de las 5 semanas, los prematuros mostraron una menor TFGe (283 ± 13 frente a 389 ± 26 $\mu\text{l}/\text{min}$). En cualquier caso, se requeriría mayor tiempo de seguimiento⁸⁹.

En el babuino, se replicaron las condiciones de una unidad de cuidados intensivos (UCI) en animales prematuros. A pesar de las alteraciones histológicas en animales prematuros, no hubo alteración en el número total de glomérulos a los 21 días⁹⁰. A las 72 horas de vida, la presión arterial media fue mayor en babuinos expuestos a esteroides que en controles no expuestos. En este estudio no se evaluaron TFG ni albuminuria ni hubo seguimiento a largo plazo.

PATOGENIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE PREMATURIDAD/BAJO PESO AL NACER E HIPERTENSIÓN ARTERIAL O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC es causa de HTA y la HTA acelera la progresión de la ERC. La prematuridad y BPN puede impactar negativamente en ambas. Un número bajo basal de nefronas acelera la pérdida progresiva de la función renal y la glomeruloesclerosis relacionada con la edad y facilitada por la hiperfiltración glomerular debida al aumento de la presión intraglomerular^{91,92}.

Hipertensión

Los mecanismos del desarrollo de hipertensión arterial en prematuros no están claros. Los riñones con menos nefronas podrían favorecer la hipertensión debido al área de filtración reducida y a la limitación en la capacidad para excretar sodio^{91,92}. De hecho, adultos jóvenes con hipertensión tienen aproximadamente un 50% menos nefronas que adultos jóvenes normotensos⁹³. La mayor sensibilidad a la sal se ha demostrado en estudios animales, donde la expresión de transportadores de sodio

tubulares es un evento programable⁹⁴. Además, los prematuros tendrían una respuesta tensional anormal asociada al estrés mediada por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y caracterizado por mayor nivel de cortisol al despertar⁹⁵⁻⁹⁸.

Número reducido de nefronas

El número de nefronas al nacer en seres humanos varía desde 210.000 hasta cerca de 2 millones y el 60% se forma durante el tercer trimestre^{99,100}. Las nefronas se pierden a lo largo del tiempo y no se regeneran, conllevando una disminución de la TFG dependiente de la edad^{37,101}. La prematuridad se asocia a un número reducido de nefronas, incluso cuando el desarrollo de nefronas continúa en los recién nacidos prematuros hasta los 40 días posteriores al nacimiento, debido al desarrollo anormal de nefronas con una tasa acelerada de envejecimiento^{37,101}. Brennan, et al.¹⁰² evaluaron por ecografía los riñones de niños nacidos < 32 semanas de EG, con peso adecuado para la EG, a las 32 y 37 semanas de edad posmenstrual (EPM), comparándolos con fetos a esa misma EG. A las 32 semanas de EPM, los lactantes pretérmino tenían un parénquima renal más delgado que los fetos control a la misma EG, sugiriendo que tenían menos masa nefronal. Sin embargo, a las 37 semanas no hubo diferencias en el grosor del parénquima renal. Esto sugiere que las diferencias en el crecimiento extrauterino del parénquima renal en lactantes pretérmino puede deberse a un número reducido de nefronas y glomerulomegalia con hiperfiltración glomerular e hipertrofia tubular compensatoria^{77,102}. Estudios de autopsia han demostrado que los lactantes prematuros tienen una menor zona nefrogénica con menos capas de glomérulos^{84,103} y coinciden con estudios ecográficos^{104,105}.

Impacto de la medicación

La supervivencia de los prematuros está aumentando, principalmente por el uso de medicamentos como tocolíticos, esteroides, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, por lo que también está creciendo el porcentaje de la población que estuvo expuesta a estos fármacos *in utero* y en el período posnatal. Sin embargo, no se conocen bien sus efectos sobre la nefrogénesis y la función renal a largo plazo¹⁰⁶.

En modelos animales, la medicación utilizada frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, como los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, se asocia con una nefrogénesis anormal y, por tanto, podría tener un impacto negativo en riñones pretérmino^{95,107,108}. Adicionalmente, medicamentos que pueden ser usados durante el embarazo, como los esteroides, o antibióticos β -lactámicos tienen un impacto negativo sobre los riñones en desarrollo de modelos animales^{95,107,108}, disminuyendo la masa nefronal^{107,109-112}. Sin embargo, el tiempo de exposición antenatal a glucocorticoides podría ser importante y parece que sus efectos son más marcados durante etapas más tempranas del desarrollo¹¹³. Por tanto, se deberían considerar las diferencias entre especies en el período de nefrogénesis a la hora de interpretar los estudios preclínicos. No se observaron diferencias en la TFGe o en la proporción de niños con reducción leve de TFGe (de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) en los

niños de 6 a 8 años corregidos expuestos a betametasona prenatal o placebo¹¹⁴. Sin embargo, la ausencia de diferencias en la TFGe en periodos de seguimiento relativamente cortos podría reflejar una hiperfiltración compensatoria y sería necesario cuantificar el número de glomérulos, el filtrado glomerular de nefrona única y/o la evolución a largo plazo (varias décadas) antes de sacar conclusiones definitivas.

Los esteroides son parte del protocolo de maduración fetal en prematuros que mejoran el pronóstico neonatal¹¹⁵. La exposición materna a betametasona durante 48 h antes del parto en seres humanos no se asoció con un aumento de la presión arterial u otros factores de riesgo cardiovascular a los 30 años, comparado con placebo¹¹⁶, aunque este estudio no evaluó la función renal. En animales, la administración prenatal de glucocorticoides causó hipertensión cuando se administraron durante periodos específicos de la gestación^{109,110,112}. Sin embargo, el impacto de los esteroides durante etapas tempranas del desarrollo renal no es bien conocido^{54,72,117-119}.

Factores genéticos

Interacciones genéticas y epigenéticas pueden contribuir a la relación entre prematuridad, BPN y posterior daño renal^{54,77,120-122}. Modificaciones epigenéticas podrían tener un impacto a lo largo de la vida^{77,123}. El número de genes relacionados con ERC continúa creciendo. Se han descrito asociaciones entre variantes en el gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) y ERC en afroamericanos¹²⁴, así como determinantes genéticos de anomalías congénitas en los riñones y el tracto urinario (CAKUT), como causa de ERC^{125,126}. Se desconoce cuándo y cómo interactúan las variantes genéticas con la prematuridad y el BPN, para influir en el desarrollo de ERC⁵⁴.

Otros eventos posnatales y complicaciones de la prematuridad

Las complicaciones de la prematuridad podrían también modificar el riesgo de ERC. La alteración neonatal del estado de oxidoreducción con la transición de hipoxia relativa *in utero* a elevada oxigenación *ex utero*, así como la nutrición, intervenciones farmacológicas y diferentes estresores externos pueden interferir en el desarrollo renal o causar pérdida de nefronas^{95,99,127}.

Los episodios de FRA podrían predisponer a ERC a largo plazo¹²⁸. El BPN está asociado con el desarrollo de FRA y puede predisponer al desarrollo de ERC. Sin embargo, la contribución del FRA al pronóstico a largo plazo no está bien definida. En 455 lactantes con muy bajo peso al nacer, la EG < 28 semanas y peso al nacer aumentaron el riesgo de FRA en modelos de regresión logística multivariante (OR, 0,69; IC95%, 0,57-0,83; $p < 0,001$ y OR, 0,81; IC95%, 0,70-0,95; $p = 0,01$, respectivamente)¹²⁹. Sin embargo, en un estudio prospectivo controlado de 74 recién nacidos, los prematuros con FRA tenían un TFGe (98 frente a 104 ml/min/1,73 m²; $p = 0,61$) y albuminuria patológica (el 12 frente al 10 %; $p = 0,71$) similar que aquellos sin FRA durante la infancia (3-10 años)¹³⁰. Aun así, se requiere seguimiento más

prolongado para excluir daño renal persistente o un envejecimiento renal acelerado.

El estado nutricional también influye en los desenlaces de niños prematuros y con BPN. En una cohorte prospectiva, los niños entre 6 y 7 años con antecedente de prematuridad y retraso del crecimiento ya sea intra o extrauterino tenían menor TFGe que los nacidos a término. El riesgo de tener una TFGe reducida fue menor en los que la ganancia de peso mejoraba durante la hospitalización, mostrando, por tanto, la importancia de una nutrición óptima temprana en el desarrollo renal^{80,131,132}. Una dieta posnatal óptima en ratas con BPN (en un periodo en que la nefrogénesis no ha terminado) restauró el número de nefronas y previno la hipertensión¹³³. La sobrealimentación posnatal de ratas macho recién nacidas, sin embargo, causó obesidad, hipertensión y daño renal pese al aumento del número de nefronas¹³⁴.

En el estudio Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGAN), que incluyó a 42 prematuros nacidos antes de las 28 semanas, el 33,3% presentó presión arterial elevada, el 11,9% microalbuminuria y el 14% un volumen renal menor del percentil 10 para la edad (15 años). La mitad de los participantes tenían al menos alguna de estas alteraciones. La hipotensión neonatal fue más frecuente en las personas que desarrollaron alteraciones renales (el 55 frente al 17%; $p = 0,02$)¹³⁵.

PREVENCIÓN

Las estrategias de conservación renal en el periodo posnatal y el seguimiento a largo plazo con conciencia de las implicaciones en el desarrollo renal podrían mejorar los resultados en la función renal⁷⁷.

Durante la hospitalización en las unidades de cuidados intensivos se deben monitorizar los marcadores de función renal, electrolitos, fluidos y estado ácido-base para identificar daño renal⁷⁷. Se ha propuesto un sistema de estratificación de riesgo en prematuros para identificar y evaluar el daño renal basado en la EG y las complicaciones hospitalarias, que implica recomendaciones sobre la frecuencia de la monitorización de la función renal al alta³⁷ (fig. 1). El efecto potencial de algunos medicamentos en el desarrollo renal se debe tener en cuenta y se debe considerar monitorizar los niveles séricos de los medicamentos excretados por vía renal⁷⁷. Durante el seguimiento, el daño renal se podría detectar mediante la exploración física (hipertensión), pruebas de laboratorio (creatinina, albuminuria) y de imagen (volumen renal)³⁷. Guías clínicas recientes para monitorización de la presión arterial en niños incluyen la evaluación temprana en lactantes prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación. Las guías también recomiendan que a los niños y adolescentes con ERC e hipertensión se les debería evaluar la presencia de proteinuria. Sin embargo, la valoración de la TFGe o albuminuria en lactantes pretérmino no se menciona¹³⁶. Esfuerzos dirigidos a disminuir la incidencia y gravedad del FRA podrían mejorar los resultados a largo plazo para lactantes en riesgo^{55,137}. Adicionalmente, se recomienda tener en cuenta el estado nutricional posnatal por la importancia de su rol en la función renal.

Existe poca información en las guías actuales sobre la valoración y seguimiento de la función renal en lactantes prematuros y con BPN¹³⁷⁻¹³⁹. En adultos, convendría indagar sobre antecedentes de prematuridad o BPN, enfatizar un estilo de vida saludable e intervenir terapéuticamente de forma temprana si se detecta hipertensión, albuminuria, disminución del tamaño renal o disminución de la función renal¹⁴⁰.

IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

El alto riesgo de hipertensión y ERC en los prematuros, BPN y PEG puede tener consecuencias sobre la prevalencia y prevención de estas enfermedades. Así, en los últimos 20 años han nacido en España en torno a 200.000 prematuros, que tienen un riesgo de desarrollar ERC e incluso necesitar TRS entre 2,0 y 3,0 veces el de la población general y, en torno a 2.300.000 españoles fueron PEG, que a su vez conlleva un riesgo entre 1,5 y 4,0 veces el de la población general. Estos datos sugieren que la prematuridad y/o BPN/PEG contribuirían a la ERC, TRS o HTA en alrededor del 10% de la población con estas condiciones, situándose así entre los grandes factores de riesgo de ERC.

Como parte de la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, la organización mundial de la salud (OMS) ha lanzado la estrategia Life Course Approach (El abordaje de curso de vida), que se enfoca en el reconocimiento del impacto de las etapas tempranas del desarrollo en la salud y la enfermedad a lo largo de la vida⁷². Con el fin de estudiar el efecto de la programación fetal en el desarrollo de la ERC y la hipertensión, se creó un grupo internacional multidisciplinar que incluye obstetras, neonatólogos y nefrólogos⁵⁴. Se identificó la necesidad de concienciar sobre el rol de la programación fetal en la enfermedad renal y sugerir medidas preventivas que puedan tener beneficios a largo plazo, y en 2017 se publicó un documento de consenso⁵⁴.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Teniendo en cuenta el riesgo que representan la prematuridad, el BPN o ser PEG para la salud renal y cardiovascular a lo largo de la vida, se deben tomar medidas preventivas durante cada fase. Desde la etapa preconcepcional, debemos optimizar la salud materna, incluyendo recomendaciones dietéticas, controlar la glucemia y la tensión arterial. Es importante reportar el antecedente materno de prematuridad o BPN por sus implicaciones durante el embarazo. Durante la etapa gestacional, enfocarnos en la prevención, la detección temprana y tratamiento oportuno de la hipertensión, la diabetes gestacional y la anemia, entre otros factores. En la etapa neonatal, se recomienda establecer medidas de protección renal, incluyendo evitar medicamentos nefrotóxicos, fluidoterapia controlada, y evaluar la función renal y la tensión arterial. Podría ser de utilidad establecer un adecuado plan nutricional para prevenir complicaciones a largo plazo. En caso de presentar FRA, debe ser reportado y comunicado⁷².

Al alta, debe establecerse un plan de cuidados y seguimiento durante la niñez y la adolescencia. Es primordial la educación de la familia y del individuo desde la niñez y a lo largo de la

vida sobre estilos de vida saludable, evitar nefrotóxicos y la obesidad. El Birth Weight and Nephron Number Working Group^{54,72} recomienda que, en este grupo de pacientes, se mida la tensión arterial y se realice al menos un uroanálisis anualmente desde los 3 años y, en los muy prematuros, antes de un año de vida. Si presentaron otros factores como hipertensión arterial (HTA), FRA, proteinuria, enfermedad cardiovascular, anomalías renales, obesidad o diabetes, se sugiere evaluar la función renal y la proteinuria al menos cada 2 años. La ecografía renal permite evaluar anatómicamente los riñones y las vías urinarias. En caso de detectar alteraciones en la función renal, se recomienda seguimiento por pediatría o nefropediatría, y, desde los 18 años, evaluar la tensión arterial, frecuencia cardíaca e índice de masa corporal, y realizar un uroanálisis al menos cada 2 años hasta los 40, y, a partir de esa edad, anualmente.^{54,72}

En adultos, los antecedentes de riesgo deberían quedar recogidos en la historia clínica, tras pasándolos desde la historia clínica pediátrica, debería continuarse la evaluación periódica de la presión arterial, la TFGe y albuminuria, y sería conveniente dar recomendaciones de estilo de vida saludable, evitando situaciones que puedan poner en riesgo su función renal. Por tanto, se hace necesario que se indague sobre antecedentes de prematuridad, BPN y PEG en la historia clínica del adulto si estos antecedentes no están ya recogidos (tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones de cuidados en personas con antecedentes de prematuridad y/o bajo peso al nacer⁵¹

- Registrar antecedentes de prematuridad, bajo peso al nacer o pequeño para edad gestacional en pacientes de todas las edades
- En el periodo posparto, establecer medidas de protección renal como evitar medicamentos nefrotóxicos y establecer un adecuado plan nutricional
- Establecer un plan de cuidados y seguimiento para la niñez y adolescencia
- Recomendar evitar nefrotóxicos a lo largo de la vida
- Control de tensión arterial
- Monitorizar periódicamente la función renal, incluyendo creatinina y albuminuria, según el riesgo del paciente
- Reducir otros factores de riesgo conocidos para enfermedad renal, como anemia, tabaquismo, diabetes, dislipemia
- En potenciales donantes renales, avisar sobre el riesgo adicional de enfermedad renal

Traducida de *BMJ*, Casey Crump, Jan Sundquist, Marilyn A. Winkleby y Kristina Sundquist, vol. 365, pág. 11.346, ©BMJ Publishing Group Ltd 2019⁵¹, con permiso.

CONCLUSIONES

Factores como la prematuridad, el BPN y/o nacer PEG aumentan el riesgo de hipertensión arterial, ERC y enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida. Es preciso optimizar las medidas de prevención y establecer un plan de seguimiento para pacientes con dichos antecedentes para detectar tempranamente la hipertensión y la ERC, e intervenir de forma oportuna. Estos antecedentes están recogidos en la historia pediátrica. Sin embargo, sería recomendable mantener estos antecedentes en la historia clínica de los adultos, como factor de riesgo de hipertensión y ERC. Es preciso realizar más estudios para comprender los mecanismos implicados en dicho aumento de riesgo y prospectivos que aborden cómo integrar estos diversos factores de riesgo en algoritmos predictores de hipertensión y ERC, así como para evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas tempranas en este grupo poblacional (tabla 3).

Conflicto de intereses

A.O. ha recibido honorarios por consultoría o conferencias, o apoyo para viajes de Astellas, AstraZeneca, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Kyowa Kirin, Alexion, Idorsia, Chiesi, Otsuka y Vifor Fresenius

Tabla 3. Necesidades de investigación

- Evaluar la utilidad de intervenciones durante el embarazo de alto riesgo orientadas a protección renal del feto
- Estudiar intervenciones en adultos con antecedente de prematuridad o BPN que permitan disminuir el riesgo a largo plazo de HTA, RCV y ERC
- Evaluar biomarcadores que determinen el riesgo de pacientes con prematuridad de desarrollar ERC
- Esclarecer los mecanismos moleculares, genéticos y epigenéticos que intervienen en la aparición de ERC y/o hipertensión en pacientes con antecedentes de prematuridad o BPN

BPN: bajo peso al nacer; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

Medical Care Renal Pharma, y es el director de la Cátedra Mundipharma-UAM de enfermedad renal crónica y de la Cátedra AstraZeneca-UAM de enfermedad renal crónica y electrolitos. S.C. ha recibido honorarios por consultoría y apoyo de Otsuka.

Conceptos clave

1. La prematuridad, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional son factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, hipertensión y enfermedad renal crónica en la vida adulta.
2. El parto pretérmino se asocia a una incompleta organogénesis renal, lo que provoca baja carga de nefronas al nacer.
3. Factores maternos, estímulos intrauterinos y posnatales inmediatos, y otros factores podrían aumentar el riesgo de enfermedad renal a lo largo de la vida.
4. Se necesitan estudios que permitan evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas tempranas en modular el riesgo de hipertensión y enfermedad renal crónica en este grupo poblacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8. doi:10.2471/BLT.08.062554.
2. Swamy GK, Østbye T, Skjærven R. Association of Preterm Birth with Long-term Survival, Reproduction, and Next-Generation Preterm Birth. *JAMA.* 2008;299:1429-36. doi:10.1001/jama.299.12.1429.
3. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet.* 2008;371:261-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
4. Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, et al. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine.* 2017;35:6518-28. doi:10.1016/J.VACCINE.2017.01.040.
5. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:265-74. doi:10.1038/NRNEPH.2012.38.
6. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:248-61. doi:10.1053/J.AJKD.2008.12.042.
7. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:151-7. doi:10.1681/ASN.2007020252.
8. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3:1-150. doi:10.1038/KISUP.2012.73.
9. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:835-47. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
10. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514-25. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
11. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012;308:2349-60. doi:10.1001/JAMA.2012.16817.
12. Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383:1831-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)60384-6.
13. CKD: The burden of disease invisible to research funders. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología.* 2022;42:65-84. doi:10.1016/J.NEFRO.2021.09.004.
14. Jager KJ, Kovacs C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96:1048-50. doi:10.1016/J.KINT.2019.07.012.
15. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología.* 2019;39:29-34. doi:10.1016/J.NEFRO.2018.09.002.
16. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392:2052-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
17. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam: Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, 2020. Accessed May 24, 2022. <https://www.era-online.org/registry/AnnRep2018.pdf>.
18. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J.* 2020;13:693-709. doi:10.1093/CKJ/SFAA048.
19. Páginas - REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMOS RENALES. Accessed May 24, 2022. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroEnfermosRenales.aspx>.
20. Bosi A, Xu Y, Gasparini A, et al. Use of nephrotoxic medications in adults with chronic kidney disease in Swedish and US routine care. *Clin Kidney J.* 2021;15:442-51. doi:10.1093/CKJ/SFAB210.
21. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. <https://www.era-online.org/registry/AnnRep2019.pdf>.
22. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:142-51. doi:10.1056/NEJMOA1806891.
23. Connaughton DM, Bukhari S, Conlon P, et al. The Irish Kidney Gene Project--Prevalence of Family History in Patients with Kidney Disease in Ireland. *Nephron.* 2015;130:293-301. doi:10.1159/000436983.
24. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG.* 2000;107:750-8. doi:10.1111/J.1471-0528.2000.TB13336.X.
25. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005;81:43-9. doi:10.1016/J.EARLHUMDEV.2004.10.015.
26. Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
27. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10. doi:10.1210/JC.2006-2017.
28. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61. doi:10.1542/PEDS.111.6.1253.
29. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e849-e860. doi:10.1016/S2214-109X(18)30565-5.
30. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J.* 2017;21:283-9. doi:10.1007/S10995-016-2131-9.

31. Zeitlin J, Szamatulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013;120:1356-65. doi:10.1111/1471-0528.12281.
32. Health at a Glance: Europe 2020 : State of Health in the EU Cycle | Health at a Glance: Europe | OECD iLibrary. Accessed May 24, 2022. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en;jsessionid=NdfmBnTmZGiXiS6NzufTcPHV.ip-10-240-5-100.
33. Kumari V, Mehta K, Choudhary R. COVID-19 outbreak and decreased hospitalisation of pregnant women in labour. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1116-e1117. doi:10.1016/S2214-109X(20)30319-3.
34. Matheson A, McGannon CJ, Malhotra A, et al. Prematurity Rates During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Lockdown in Melbourne, Australia. *Obstet Gynecol*. 2021;137:405-7. doi:10.1097/AOG.0000000000004236.
35. Simon E, Cottenet J, Mariet AS, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on preterm birth and stillbirth: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:347-8. doi:10.1016/j.AJOG.2021.05.015.
36. Juárez SP. Quality of the Spanish Vital Statistics to Estimate Perinatal Health Outcomes: small and Large for Gestational Age. *Revista Española de Salud Pública*. 2015;89:85-91. doi:10.4321/S1135-57272015000100009.
37. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:228-35. doi:10.1097/MOP.0000000000000607.
38. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171. doi:10.1136/BMJ.311.6998.171.
39. Cuthbertson D. *Child Today*. 1991;20:6-9.
40. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl). doi:10.3945/AJCN.110.001206.
41. Heo JS, Lee JM. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18. doi:10.3390/ijerph18062951.
42. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:71-6. doi:10.2215/CJN.01700408.
43. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*. 1988;297:134-5. doi:10.1136/bmj.297.6641.134-b.
44. 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. doi:10.1136/bmj.296.6635.1498.
45. Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JR. 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. doi:10.1136/bmj.291.6508.1534.
46. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59:226-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784.
47. Sipilä-Leppänen M, Väärämäki M, Tikanmäki M, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol*. 2015;181:861-73. doi:10.1093/aje/kwu443.
48. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:99-113. doi:10.1016/J.ACVD.2011.10.006.
49. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, de Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2105-2111. doi:10.1681/ASN.2013060582.
50. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:20-6. doi:10.1053/j.ajkd.2017.06.030.
51. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1346. doi:10.1136/bmj.l1346.
52. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, et al. Birth weight and creatinine clearance in young adult twins: influence of genetic, prenatal, and maternal factors. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2471-6. doi:10.1681/ASN.2004030210.
53. Rajan T, Barbour SJ, White CT, Levin A. Low birth weight and nephron mass and their role in the progression of chronic kidney disease: a case report on identical twins with Alport disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4136-9. doi:10.1093/ndt/gfr252.
54. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
55. Zidar N, Cavić MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron*. 1998;79:28-32. doi:10.1159/000044987.
56. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81:919-24. doi:10.1038/ki.2011.459.
57. Sheu JN, Chen JH. Minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:909-14. doi:10.1016/s0272-6386(05)80005-8.
58. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JAE. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1615-20. doi:10.1093/ndt/gfm829.
59. Duncan RC, Bass PS, Garrett PJ, Dathan JR. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:875.
60. Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, Marti HP, Reisæther AV, Vikse BE. Low Birth Weight and Risk of Progression to End Stage Renal Disease in IgA Nephropathy--A Retrospective Registry-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11:e0153819. doi:10.1371/journal.pone.0153819.
61. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000;58:770-3. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x.
62. Morken NH, Travlos GS, Wilson RE, Eggesbø M, Longnecker MP. Maternal glomerular filtration rate in pregnancy and fetal size. *PLoS One*. 2014;9:e101897. doi:10.1371/journal.pone.0101897.
63. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1891-902. doi:10.1681/ASN.2010040368.
64. Wang N, Ning Z, Xia F, et al. Exposure to famine in early life and chronic kidney diseases in adulthood. *Nutr Diabetes*. 2018;8:4. doi:10.1038/s41387-017-0014-9.

65. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382:427-51. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X.
66. Langley-Evans SC, Langley-Evans AJ, Marchand MC. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem*. 2003;111:8-16. doi:10.1076/apab.111.1.8.15136.
67. Lisle SJM, Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN, Forhead AJ. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr*. 2003;90:33-9. doi:10.1079/bjn2003881.
68. Tomat AL, Inserra F, Veiras L, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:R543-9. doi:10.1152/ajpregu.00050.2008.
69. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:39-43. doi:10.1097/00041552-199901000-00007.
70. El-Khashab EK, Hamdy AM, Maher KM, Fouad MA, Abbas GZ. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size. *J Perinat Med*. 2013;41:199-203. doi:10.1515/jpm-2012-0026.
71. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:209-14. doi:10.1007/s00467-006-0213-4.
72. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382:273-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)60311-6.
73. Collins JW, Rankin KM, David RJ. Low birth weight across generations: the effect of economic environment. *Matern Child Health J*. 2011;15:438-45. doi:10.1007/s10995-010-0603-x.
74. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*. 1999;354:1615. doi:10.1016/S0140-6736(99)03105-0.
75. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FGM, Masereeuw R, van den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:212-7. doi:10.2215/CJN.04740510.
76. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006;29:397-419. doi:10.2165/00002018-200629050-00004.
77. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4:2. doi:10.1186/s40348-016-0068-0.
78. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77:2-9. doi:10.1038/pr.2014.143.
79. Luyckx VA, Compston CA, Simmen T, Mueller TF. Accelerated senescence in kidneys of low-birth-weight rats after catch-up growth. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1697-705. doi:10.1152/ajprenal.00462.2009.
80. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:135-49. doi:10.1038/nrneph.2014.251.
81. Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, Patterson CC, Halliday HL. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: a follow-up study of 50-year-olds. *Public Health*. 2012;126:561-5. doi:10.1016/j.puhe.2012.03.010.
82. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:601-8. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.015.
83. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard C v, van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:296-301. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x.
84. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zille-ruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:17-25. doi:10.1007/s10024-003-3029-2.
85. Kubik MJ, Wyczanska M, Gasparitsch M, et al. Renal developmental genes are differentially regulated after unilateral ureteral obstruction in neonatal and adult mice. *Sci Rep*. 2020;10:19302. doi:10.1038/s41598-020-76328-3.
86. Lindström NO, McMahan JA, Guo J, et al. Conserved and Divergent Features of Human and Mouse Kidney Organogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:785-805. doi:10.1681/ASN.2017080887.
87. Little MH. Improving our resolution of kidney morphogenesis across time and space. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;32:135-43. doi:10.1016/j.gde.2015.03.001.
88. Stelloh C, Allen KP, Mattson DL, Lerch-Gaggl A, Reddy S, El-Meanawy A. Prematurity in mice leads to reduction in nephron number, hypertension, and proteinuria. *Transl Res*. 2012;159:80-9. doi:10.1016/j.trsl.2011.10.004.
89. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J*. 2018;11:108-22. doi:10.1093/ckj/sfx149.
90. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1668-77. doi:10.1152/ajprenal.00163.2009.
91. Leyvraz M, Taffé P, Chatelan A, et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e012518. doi:10.1136/bmjopen-2016-012518.
92. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988;1:335-47. doi:10.1093/ajh/1.4.335.
93. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:101-8. doi:10.1056/NEJMoa020549.
94. Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298:F235-47. doi:10.1152/ajprenal.00288.2009.
95. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol*. 2017;37:311-9. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.002.
96. Buske-Kirschbaum A, Krieger S, Wilkes C, Rauh W, Weiss S, Hellhammer DH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3429-35. doi:10.1210/jc.2006-2223.
97. Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*. 2004;114:e77-84. doi:10.1542/peds.114.1.e77.

98. Steen E, Bonamy AK, Norman M, Hellström-Westas L. Preterm birth may be a larger risk factor for increased blood pressure than intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2015;104:1098-103. doi:10.1111/apa.13095.
99. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013;131:1168-79. doi:10.1542/peds.2013-0009.
100. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard C v, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest.* 1991;64:777-84.
101. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63:2113-22. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x.
102. Brennan S, Watson DL, Rudd DM, Kandasamy Y. Kidney growth following preterm birth: evaluation with renal parenchyma ultrasonography. *Pediatr Res.* Published online February 4, 2022. doi:10.1038/s41390-022-01970-8.
103. Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23 Suppl 3:129-33. doi:10.3109/14767058.2010.510646.
104. Kandasamy Y, Smith R, Wright IMR, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1791-6. doi:10.1007/s00467-013-2462-3.
105. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:499-507. doi:10.1007/s00467-009-1371-y.
106. Fryer HJ, Welsh GI. Renal Consequences of Therapeutic Interventions in Premature Neonates. *Nephron.* 2019;142:117-24. doi:10.1159/000497162.
107. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatr Res.* 1991;30:450-6. doi:10.1203/00006450-199111000-00011.
108. Kent AL, Douglas-Denton R, Shadbolt B, et al. Indomethacin, ibuprofen and gentamicin administered during late stages of glomerulogenesis do not reduce glomerular number at 14 days of age in the neonatal rat. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1143-9. doi:10.1007/s00467-008-1114-5.
109. Singh RR, Cullen-McEwen LA, Kett MM, et al. Prenatal corticosterone exposure results in altered AT1/AT2, nephron deficit and hypertension in the rat offspring. *J Physiol.* 2007;579(Pt 2):503-13. doi:10.1113/jphysiol.2006.125773.
110. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension.* 2003;41:328-34. doi:10.1161/01.hyp.0000049763.51269.51.
111. Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.* 2001;59:1663-9. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051663.x.
112. Wintour EM, Moritz KM, Johnson K, Ricardo S, Samuel CS, Dodic M. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. *J Physiol.* 2003;549(Pt 3):929-35. Doi:10.1113/jphysiol.2003.042408.
113. Moritz KM, dodic M, Wintour EM. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003;25:212-20. doi:10.1002/bies.10240.
114. Dorman McKinlay CJ. Early School Age Outcomes after Exposure to Repeat Antenatal Glucocorticoids. The University of Auckland; 2011.
115. Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M, Natarajan G. Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1542-7. doi:10.3109/14767058.2013.791273.
116. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 365:1856-62. doi:10.1016/S0140-6736(05)66617-2.
117. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
118. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):208S-210S. doi:10.1016/j.transproceed.2004.01.012.
119. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:898-910. doi:10.1681/ASN.2009121248.
120. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136:3-49. doi:10.1159/000457967.
121. Stangenberg S, Chen H, Wong MG, Pollock CA, Saad S. Fetal programming of chronic kidney disease: the role of maternal smoking, mitochondrial dysfunction, and epigenetic modification. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1189-96. doi:10.1152/ajprenal.00638.2014.
122. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4:2. doi:10.1186/s40348-016-0068-0.
123. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ.* 2016;188:736-46. doi:10.1503/cmaj.150450.
124. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329:841-45. doi:10.1126/science.1193032.
125. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:58-66. doi:10.1016/j.siny.2017.01.001.
126. Bohn S, Thomas H, Turan G, et al. Distinct molecular and morphogenetic properties of mutations in the human HNF1beta gene that lead to defective kidney development. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2033-41. doi:10.1097/01.asn.0000078808.70309.c4.
127. Kalhan SC, Wilson-Costello D. Prematurity and programming: contribution of neonatal Intensive Care Unit interventions. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4:121-33. doi:10.1017/S204017441200061X.
128. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:227-41. doi:10.1007/s00467-015-3298-9.
129. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:2036-43. doi:10.2215/CJN.05190514.
130. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO-a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2365-73. doi:10.1007/s00467-016-3444-z.

131. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1095-103. doi:10.1007/s00467-011-1840-y.
132. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int.* 2009;76:445-52. doi:10.1038/ki.2009.201.
133. Wlodek ME, Mibus A, Tan A, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1688-96. doi:10.1681/ASN.2007010015.
134. Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM, et al. Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1944-9. doi:10.1152/ajprenal.00141.2007.
135. Sanderson KR, Chang E, Bjornstad E, et al. Albuminuria, Hypertension, and Reduced Kidney Volumes in Adolescents Born Extremely Premature. *Front Pediatr.* 2020;8:230. doi:10.3389/fped.2020.00230.
136. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140. doi:10.1542/peds.2017-1904.
137. Developmental follow-up of children and young people born preterm Quality standard Contents. Published online 2018. Accessed May 25, 2022. www.nice.org.uk/guidance/qs169.
138. Phillips RM, Goldstein M, Houglan K, et al. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33 Suppl 2:S5-22. doi:10.1038/jp.2013.53.
139. Gauer RL, Burket J, Horowitz E. Common questions about outpatient care of premature infants. *Am Fam Physician.* 2014;90:244-51.
140. Crump C. Medical history taking in adults should include questions about preterm birth. *BMJ.* 2014;349:g4860. doi:10.1136/bmj.g4860.
141. INE. Instituto Nacional de Estadística. Accessed May 25, 2022. <https://www.ine.es/>.
142. Howson CP, Kinney M v, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S1. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
143. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79:181-8. doi:10.1016/s0020-7292(02)00328-4.