



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE HOLGUÍN

Facultad de medicina “Mariana Grajales Coello”

Caracterización de las malformaciones del sistema urinario en fetos diagnosticados por ultrasonido genético en Holguín desde 2018 a 2021.

Autora: Dra. Bárbara Lesyanis Ricardo Osorio *

Tutora: Dra. Lordes Mérida Robles García**

*Residente de cuarto año de Embriología clínica

** Especialista de Segundo Grado en Embriología clínica, Profesora auxiliar

Tesis para optar el título de Especialista de Primer Grado en Embriología clínica

Holguín

2022

DEDICATORIA

En especial a mi hija Claudia Odet Pérez Ricardo la cual es la luz de mis ojos y por su apoyo incondicional desde su inocencia.

A todas las personas que hicieron posible la terminación de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que:

Me ofrecieron su sabiduría y me dieron aliento para continuar.

Me apoyaron en los momentos de angustia.

Me hicieron crecer antes las dificultades.

ÍNDICE

RESUMEN.....	
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
METODOLOGÍA.....	18
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	23
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

Las malformaciones del sistema urinario son frecuentes errores de la morfogénesis humana y una causa importante de enfermedad renal crónica en la vida postnatal. Se realizó un estudio transversal que parte de un proyecto de investigación con enfoque cualicuantitativo, con el objetivo de caracterizar el comportamiento de las malformaciones congénitas urinarias en fetos de gestantes con diagnóstico prenatal, atendidas en la consulta de genética provincial de Holguín desde enero de 2018 a diciembre de 2021. El universo quedó constituido por el total de fetos procedentes de gestantes de la provincia de Holguín, con indicación de examen ecográfico prenatal por riesgo de malformación. Por muestreo no probabilístico, se obtuvo una muestra intencionada de 82 fetos, en los que se realizó diagnóstico ecográfico de algún tipo de defecto renal o de las vías urinarias. Se utilizaron fuentes primarias para la obtención de la información y un sistema de métodos para garantizar la triangulación metodológica que incluyó métodos teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos. Fueron usados frecuencia absoluta y relativa para el análisis estadístico de las variables en estudio. Los defectos más frecuentes fueron los relacionados con las anomalías del sistema colector, destacándose el ureterocele y la ectasia piélica. Predominaron los defectos en fetos masculinos y en la región izquierda del cuerpo. Concomitaron en gran medida las anomalías extrarrenales, con predominio de las cardiovasculares. Dentro de los factores maternos asociados, predominó la edad materna mayor de 35 años. Se identificaron factores embriofetales asociados como la gemelaridad y las cromosomopatías.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos, son estados patológicos determinados por factores causales que operan previo al nacimiento, ya sea antes o durante la concepción. Sus expresiones clínicas incluyen defectos de uno o más órganos que pueden ser estructurales o de la morfogénesis (Malformaciones Congénitas), funcionales (enfermedades o trastornos del desarrollo físico y mental) o ambos casos. ¹

Las malformaciones congénitas constituyen un grupo de defectos cuyo tratamiento y rehabilitación no es siempre exitoso, muchos de ellos de evolución crónica y con secuelas que representan una desventaja social, con un alto costo para la familia y el estado, de difícil prevención y de alta mortalidad. Por estas razones su conocimiento ha constituido un hecho de interés, ya que ocupan conjuntamente con la prematuridad, en países con bajas tasas de mortalidad infantil, uno de los elementos más significativos. ^{2,3}

Según informes estadísticos de la Organización mundial de la salud (OMS) entre un 3% y un 4% de todos los recién nacidos presentan una malformación importante al nacer. Dentro de ellas, Las malformaciones congénitas del sistema urinario son muy frecuentes, lo que se constata por su incidencia aproximadamente entre un 20 a 30 % de las anomalías diagnosticadas prenatalmente, y el 40-50% de las nefropatías pediátricas, así como 7% de las de adultos que progresan a la enfermedad renal terminal en todo el mundo. ⁴

De acuerdo con la epidemiología mundial, estas malformaciones presentan una incidencia variable, se identifican desde 15 casos por millón de habitantes, hasta un caso por cada 1 000 nacidos vivos y en una de cada 500 ecografías fetales. Un dato que no puede obviarse por su trascendencia es que las malformaciones renales y de vías urinarias constituyen la causa más frecuente de la enfermedad renal crónica en niños menores de 5 años. ⁵

De forma general las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, conocidas como CAKUT (del acrónimo inglés Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) comprenden un amplio espectro de patologías de diferente pronóstico, provenientes de alteraciones del desarrollo embrionario del sistema colector, del

parénquima renal o de la migración. Entre los más frecuentes se pueden citar malformaciones renales como: el riñón multiquístico, la agenesia, la hipoplasia y la displasia renal; defectos en la migración como la ectopia renal y el riñón en herradura y las anomalías de la vía excretora como la estenosis pieloureteral, la duplicación de la vía excretora, el uréter ectópico, el ureterocele y la válvula de uretra posterior. ⁶

La formación de los riñones comienza en la cuarta semana del desarrollo y la nefrogénesis continúa hasta la semana 36, por lo tanto, los riñones y las vías urinarias son susceptibles a la influencia de factores de riesgo ambientales, que perturban el desarrollo a lo largo de la gestación. ⁷ En relación a lo anterior se han realizado esfuerzos a estudiar la etiología de las CAKUT y en este sentido se ha descrito que es multifactorial y compleja, y en muchos aspectos las causas permanecen desconocidas. ⁴⁻⁶

Estudios recientes consideran que las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, son un grupo genéticamente heterogéneo de desórdenes determinados por mutaciones en los genes involucrados en la embriogénesis renal. Algunas de estas alteraciones no se manifiestan clínicamente, o lo hacen en etapas posteriores de la vida. ⁸

Se considera que las alteraciones genéticas determinan, en gran medida anomalías específicas del desarrollo renal; en muchos casos, disociación entre el genotipo y la expresión fenotípica, determinado, tal vez, por otras alteraciones genéticas asociadas o factores ambientales. En este sentido se conocen más de 500 síndromes genéticos que se asocian a CAKUT, como el síndrome branquio-otorenal (EYA1 y SIX1), el síndrome de Fraser (FRAS1), el síndrome de Ehlers-Danlos o el síndrome de Townes-Brocks (SALL1), entre otros. ⁹

De la misma manera se describen causas asociadas a factores ambientales como son: la exposición a drogas teratogénicas como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de

angiotensina II (ARA), la deficiencia de vitamina A, el abuso materno de alcohol y de cocaína. Otro factor de riesgo evaluado, es la diabetes gestacional (especialmente en las primeras 20 semanas de gestación), la cual se ha asociado con el incremento de riesgo de padecer malformaciones de cualquier tipo, aumentando el riesgo de 1.6 % en hijos de madre no diabética, hasta un 5 a 6% en hijos de madre diabética. ¹⁰

Adicionalmente la malnutrición materna y la insuficiencia placentaria, influyen en la formación de las malformaciones renales dado que determinan la menor formación de nefronas. La obesidad y el sobrepeso materno se han asociado con el desarrollo de malformaciones del riñón y las vías urinarias en muchas de las publicaciones realizadas al respecto. ¹⁰

Durante muchos años se ha considerado que la precocidad del diagnóstico de la malformación y de las complicaciones que pueden aparecer, incide, de forma directa, sobre la salud renal. Los programas de atención prenatal permiten el diagnóstico precoz de estas anomalías, siendo la ultrasonografía fetal de gran utilidad, como herramienta diagnóstica y seguimiento. ¹¹ El uso rutinario de la ecografía prenatal permite detectar las distintas alteraciones estructurales que pueden aparecer a cualquier nivel de la economía fetal. La utilización de los modernos equipos ultrasonográficos de alta resolución en el seguimiento de los embarazos normales, permite detectar una anomalía congénita por cada 100 embarazos; 20 % de ellas corresponden al tracto urinario. ¹²

En la última década se reportan otros factores que no se pueden modificar, incluso, en pacientes con malformaciones muy complejas o que desarrollen complicaciones, y el propio tratamiento puede implicar un peor pronóstico a largo plazo (fundamentalmente, cuando está comprometido el número de nefronas). Por lo tanto, las acciones de nefroprevención secundaria, implican el diagnóstico temprano de la enfermedad renal crónica y la implementación de acciones que prevengan o retarden el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal y que disminuyan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. ¹³

Todo lo anteriormente señalado ha contribuido de manera importante al conocimiento, a la prevención y al diagnóstico; sin embargo, todavía quedan brechas en el esclarecimiento de la etiología de las CAKUT y las tasas de incidencia muestran un comportamiento elevado. Este indicador varía ampliamente para cada tipo de defecto según el método de diagnóstico empleado, pero hay que señalar que son las dilataciones renales los defectos más frecuentes, al representar más de la mitad de todas las malformaciones congénitas urinarias diagnosticadas.¹⁴

En estrecha relación con los argumentos anteriores se muestran las estadísticas de diferentes países, cuyas tasas de prevalencia para estos defectos son considerables. Así, por ejemplo, en Europa, países como España registra alrededor de 2000 nacimientos anuales en los que se diagnostica una malformación urinaria, con un rango de prevalencia que varía entre 3,5% y 10,7%.¹⁵

En países de América latina estas estadísticas llegan a ser más elevadas, se reporta una tasa de incidencia que varía entre 2,8 y 15,8 por millón de población. Argentina, por ejemplo, muestra estadísticas que demuestran un verdadero problema de salud, en este país nacen 4100 niños con estas malformaciones congénitas por año. En Colombia, los defectos congénitos del riñón y vías urinarias representan unos 450 nuevos pacientes cada año y en Chile se ha revelado una incidencia de malformaciones urinarias de 64.5 por 10,000 nacimientos.^{16,17}

Según la Asociación estadounidense para la atención a los defectos renales y de las vías urinarias, aproximadamente 22000 niños nacen cada año con algún tipo de malformación congénita de este tipo. En ese contexto estos defectos son responsables de reflujo vesicoureteral con alta incidencia en el primer año de vida después del nacimiento.^{18,19}

En Cuba son múltiples las investigaciones que se dedican a estudiar la incidencia de las malformaciones congénitas relacionadas con el sistema urinario, su mortalidad, sus factores de riesgo y su clínica. De forma general se han observado altas

prevalencias, con variaciones entre 6,5 a 9,3 por 1000 nacidos vivos. En este sentido, arduos son los esfuerzos que se realizan para esclarecer los mecanismos subyacentes, mediante los avances tecnológicos de la genética molecular y en el campo de la cirugía pediátrica.^{3,6,10}

Para afrontar este problema de salud y hacer diagnóstico temprano de dichas entidades, ha quedado organizado en todo el país una red para la atención especializada, con centros de genética en muchas de las provincias del país, que brinda atención médica prenatal a gestantes de riesgo y a niños afectados. La provincia Holguín, con una incidencia e historial importante está incorporada a esta e importantes avances en el diagnóstico genético, se han registrado en este territorio desde entonces, gracias al accionar del Centro Provincial de Genética Médica en el Hospital Pediátrico Octavio De La Concepción y la Pedraja. El centro atiende el 100% de las gestantes con riesgo de desarrollar alguna malformación congénita y en él se diagnostican más de 100 casos anualmente.

Desde el año 2000 esta provincia se incorporó al registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC), este permite conocer la cantidad y tipo de defectos congénitos que han sido detectados y ofrece la posibilidad de realizar una vigilancia epidemiológica, lo que garantiza tomar las medidas preventivas pertinentes. Todo esto ha garantizado el diagnóstico prenatal masivo, cuyo impacto, como en el resto del país, se traduce en resultados satisfactorios que se muestran en los índices alcanzados.

Aunque las gestantes de la provincia han sido beneficiadas al igual que las del resto del país con este tipo de atención especializada, hay que considerar que todavía las CAKUT siguen situándose como una de las principales incidencias en la vida prenatal, con afectación renal crónica postnatal. Muestra de lo anterior es revelado por las estadísticas del territorio, así, por ejemplo, en 2018, de 10 niños fallecidos, dos tuvieron como causa una enfermedad renal crónica propiciada por malformación congénita del tracto urinario,²⁰ por lo que no deja de ser un reto para la medicina en

este contexto, donde se reconoce que las medidas de prevención tomadas en el nivel primario de salud, siguen siendo las más económicas y efectivas.

En relación a lo anterior se hace evidente que, en primer orden, conocer los agentes causales garantiza la consecuente aplicación de medidas de control o eliminación de los mismos para reducir la probabilidad de aparición de una malformación congénita del tracto urinario; en segundo lugar, establecer el diagnóstico prenatal de forma oportuna garantiza el éxito de una corrección intrauterina como parte de la medicina fetal, todo lo cual se sustenta sobre la base de los factores de riesgo y de determinantes maternos, fetales y placentarios.

Los elementos anteriores son exponentes de la magnitud y severidad de este problema de salud, por lo que resulta significativo que, el campo de la prevención todavía se considere poco explorado. Aunque de forma general han sido determinados un número de factores que predisponen a la aparición de las malformaciones del riñón y las vías urinarias, también es conocido que los mismos tienen comportamientos diferentes en cada región o contexto.

Es evidente entonces la necesidad e importancia de desarrollar investigaciones que profundicen y actualicen los conocimientos que se poseen al respecto, con un enfoque embriológico y fisiopatológico, además de clínico y epidemiológico. No existen dudas de la pertinencia de estos estudios si se parte de la connotación social de las malformaciones urinarias. Desde el punto de vista práctico se aportan elementos para su control y prevención, a partir del conocimiento profundo de los principales factores que actúan como determinantes esenciales en la génesis de las mismas.

Por todas las razones expuestas y ante el hecho de que no se recogen antecedentes de investigaciones similares en el territorio que reflejen el comportamiento de este tipo de defecto del desarrollo, la autora se motiva a realizar esta investigación, para

lo cual se han analizado una serie de fundamentos que conducen a plantear el siguiente **problema científico**:

¿Cuáles son las características de las malformaciones congénitas del sistema urinario en fetos diagnosticados prenatalmente por ultrasonografía genética?

OBJETIVOS

General

Caracterizar las malformaciones congénitas del sistema urinario en fetos diagnosticados prenatalmente por ultrasonografía genética desde 2018 a 2021 en Holguín.

Específicos

1. Describir las malformaciones urinarias según las variables: mecanismo embriológico involucrado, sexo, preferencia izquierda-derecha y anomalías extrarrenales asociadas.
2. Identificar los factores maternos y fetales que concommitan con las malformaciones del sistema urinario.

MARCO TEÓRICO

Morfogénesis renal

El sistema urinario, al igual que el genital, se origina en el mesodermo intermedio del embrión primitivo, particularmente de aquella porción de la cresta urogenital que forma el cordón nefrógeno a lo largo de la pared posterior del cuerpo del embrión, a ambos lados de la línea media. Las bases moleculares para el inicio del desarrollo de los riñones aún no están claras, pero los experimentos de bloqueo de genes han sugerido que los genes de homeodominio Lim-1 y Pax-2 son importantes en las primeras etapas del desarrollo renal. ²¹

En el proceso de formación de los riñones es importante la interconexión del desarrollo del sistema urinario con el sistema genital, la recapitulación filogenética que se produce durante la ontogenia humana de los tipos renales y el papel de las interacciones epitelio mesénquima en la diferenciación y mantenimiento de muchas estructuras. En los embriones humanos los riñones se desarrollan mediante tres fases sucesivas de sistemas superpuestos: ²¹⁻²³

- a) **Pronefros:** Se origina a partir del mesodermo intermedio en la región cervical hacia los 22 días de gestación. Sus primeras evidencias están dadas por la aparición de siete a diez grupos de cordones epiteliales organizados de manera segmentaria, que constituyen los nefrotomas, unidades excretoras primitivas que se conectan lateralmente con los conductos néfricos primarios. Los nefrotomas se canalizan y originan túbulos excretores rudimentarios denominados túbulos pronéfricos, sin función alguna en esta etapa. El pronefros degenera pronto, pero la mayor parte de los conductos pronéfricos persisten y son utilizados por el sistema siguiente, el mesonefros.
- b) **Mesonefros:** Son estructuras voluminosas y alargadas que aparecen caudales al pronefros rudimentario al final de la cuarta semana. Están bien desarrollados y funcionan como riñones temporales hasta que se desarrollan los riñones permanentes. El mesonefros es más voluminoso cuando el metanefros se está formando y su regresión como unidad urinaria es rápida después que los riñones metanéfricos se vuelven funcionales.

Las mesonefronas están compuestas de un glomérulo y dos segmentos que se unen a un túbulo colector; éste, a su vez, se une al conducto mesonéfrico o conducto de Wolff. Al tiempo que los túbulos mesonéfricos caudales están en diferenciación, los túbulos y glomérulos más craneales degeneran y al final del período embrionario (segundo mes) gran parte del mesonefros ha involucionado. Los conductos mesonéfricos y algunos de los túbulos mesonéfricos persisten solo en el varón y acaban por incorporarse al sistema de conductos genitales.

- c) Metanefros: El riñón permanente inicia su desarrollo al comienzo de la quinta semana, a partir de un rudimento embrionario compuesto de dos capas de tejido: el brote o yema ureteral y el mesénquima del blastema metanéfrico. Estos dos tejidos mesodérmicos interactúan y se inducen recíprocamente.

Desarrollo del riñón metanéfrico o riñón definitivo

Se pueden distinguir tres procesos en el desarrollo del metanefros: primero, la aparición de una excrecencia y la ramificación ulterior de ésta (brote uretérico); segundo, el establecimiento del blastema metanéfrico a partir del mesodermo intermedio (situado en el cordón nefrogénico) y, por último, la transformación del blastema metanéfrico (mesénquima metanefrogénico) en células epiteliales renales y la diferenciación de éstas en el corpúsculo renal y túbulos proximal y distal. ²⁴

Brote ureteral. Origen de la porción colectora del riñón.

El brote ureteral es una evaginación del conducto mesonéfrico próximo a su desembocadura en la cloaca; constituye el primordio de la porción colectora del riñón y da origen al uréter, la pelvis renal, los cálices mayores y menores y los túbulos colectores. ²¹

La evaginación de la yema ureteral se asocia con dos tipos de mesénquima: mesodermo intermedio y mesénquima del esbozo de la cola. Estos dos tipos de mesénquima crean un borde afilado entre los esbozos del uréter (asociado al mesénquima del esbozo de la cola) y del sistema de conductos colectores intrarrenal

(asociado con el mesodermo intermedio).²¹⁻²⁴

El mecanismo de ramificación de la yema ureteral es similar al que ocurre en la inducción inicial del metanefros. En la punta de cada rama se localiza un elevado número de sistemas inductivos recíprocos. En respuesta a la señal de GDNF producida por el mesénquima metanefrogénico, las puntas de las ramas de la yema ureteral producen moléculas señalizadoras, como el factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) y el factor inhibidor de leucemia, que inducen al mesénquima metanefrogénico circundante para que empiece a formar los precursores epiteliales de los túbulos renales.²⁵

Blastema metanéfrico. Origen de la porción excretora del riñón.^{21,22}

La investigación del desarrollo renal durante los últimos treinta años se ha centrado en las transformaciones experimentadas por el blastema metanéfrico durante su diferenciación (inducida) en el epitelio de la nefrona.

El blastema metanéfrico hace que el brote uretérico se elongue y ramifique y en el extremo de esas ramificaciones induce a las células mesenquimales a formar un agregado epitelial (compuesto por aproximadamente unas 20 células) que se van a dividir y diferenciar posteriormente en lo que va a constituir la estructura funcional renal: la nefrona.

Conforme la yema terminal se ramifica, cada punta es rodeada por una cúpula de mesénquima condensado. Rápidamente, ésta se subdivide en una cúpula mesenquimatososa persistente y, en su extremo, en una región en la que el mesénquima se ha transformado en una vesícula nefrogénica epitelial. Una simple condensación de células mesenquimatosas sufre una serie de etapas definidas para formar un túbulo renal.²¹⁻²⁴

Para que se formen los túbulos renales se debe expresar el receptor del factor de crecimiento nervioso en el tejido nefrógeno en desarrollo, pues el crecimiento del divertículo metanéfrico a partir del conducto mesonéfrico es una respuesta a la secreción del factor neurotrópico derivado de la línea de células gliales (GDNF) por parte del mesénquima indiferenciado del blastema metanéfrico.^{21,26}

Si no existiera el sistema de conductos metanéfricos, los túbulos no se formarían; por

el contrario, el mesodermo metanefrogénico actúa sobre dicho sistema para inducir su ramificación típica. El patrón de ramificación se determina en gran medida por el mesénquima circundante.²⁷

La formación de los túbulos también exige la presencia de una señal secuencial de tipo inductor, que es producida por el propio mesénquima metanéfrico. Esta inducción temprana configura al mesénquima metanéfrico para que se convierta en un dominio epitelial tubular, y en una región estromal, en la cual las células mesenquimatosas expresan un factor de transcripción, que puede regular las señales inductoras del estroma.

La formación de los distintos túbulos funcionales o nefronas en el metanefros en desarrollo implica a tres linajes celulares mesodérmicos: las células epiteliales derivadas de la yema ureteral, las células mesenquimatosas del blastema metanefrogénico y las células endoteliales vasculares que crecen hacia dentro. El primer estadio es la condensación de las células del blastema mesenquimatoso alrededor de la zona terminal de la yema ureteral (que más tarde se convierte en el conducto metanéfrico).²¹⁻²⁴

Tras una fase de crecimiento, la actividad mitótica dentro del mesénquima blastémico redondeado se reduce y el primordio del túbulo adopta una forma de coma. Dentro de la coma, un grupo de células alejadas del extremo del conducto metanéfrico se polariza, formando una luz central y una lámina basal en la superficie externa. Esto marca la transformación de las células del mesénquima inducido en epitelio, en concreto en los podocitos especializados, que acaban rodeando al endotelio vascular del glomérulo.²¹

Una consecuencia de esta transformación epitelial es la formación de una hendidura justo por debajo de los precursores de los podocitos en transformación en el primordio tubular. Los precursores de las células endoteliales vasculares crecen hacia esta hendidura, que finalmente forma el glomérulo.

El mesénquima metanéfrico inducido estimula el crecimiento de células endoteliales, posiblemente mediante la liberación de un factor similar al FGF. El mesénquima no inducido no posee esta capacidad. Las células endoteliales están conectadas con

ramas de la aorta dorsal y forman una compleja estructura en asas, que se acaba convirtiendo en el glomérulo renal. ²⁵⁻²⁷

Las células del endotelio glomerular y del epitelio podocitario adyacente forman una gruesa membrana basal entre ellos. Esta membrana basal sirve más tarde como un componente significativo del aparato de filtración renal.

Conforme el aparato glomerular de la nefrona va adoptando su morfología, aparece otra hendidura en el primordio tubular en forma de coma, y éste se transforma en una estructura similar a una S. Las células del resto del primordio tubular también pasan por una transformación epitelial para dar lugar al resto del túbulo renal. Esta transformación implica la adquisición de polaridad por las células epiteliales en diferenciación y se correlaciona con el depósito de laminina en la matriz extracelular a lo largo de la superficie basal de las células y con la concentración de la glucoproteína de membrana integral uvomorulina (E-cadherina), que sella los bordes laterales de las células. ^{28,29}

La diferenciación del túbulo renal progresa desde el glomérulo hasta el túbulo contorneado proximal y posteriormente hasta el distal. Durante la diferenciación de la nefrona, una parte del túbulo se convierte en un asa alargada a modo de horquilla, que se extiende hacia la médula renal y se conoce como asa de Henle. En esta diferenciación, las células epiteliales tubulares desarrollan características moleculares típicas del riñón maduro.

Transformación epitelio mesénquima durante el desarrollo renal ²¹

El desarrollo renal de los mamíferos requiere la conversión de las células del mesénquima mesodérmico en células epiteliales polarizadas. Las células progenitoras funcionan durante el desarrollo como células pluripotenciales que dan lugar a una progenie con los distintos fenotipos epiteliales que forman el epitelio tubular renal. La proliferación e inducción de los nefroblastos se continúa con la diferenciación en un epitelio altamente segmentado como son los túbulos renales, para dar lugar a la nefrona.

La conversión de células mesenquimales en un epitelio es un proceso poco frecuente

en la organogénesis y tiene lugar en el riñón, las gónadas y el mesotelio. Los cambios a que se ven sometidas pueden implicar una remodelación sustancial de la matriz extracelular de las células del mesénquima metanefrogénico.

El mesénquima no inducido secreta una matriz compuesta principalmente por fibronectina y colágeno tipos I y III. Después de la inducción estas proteínas desaparecen y son reemplazadas por una lámina basal compuesta de laminina, colágeno tipo IV y proteoglicanos.

La invasión del espacio mesenquimal por el brote uretérico da lugar a la aparición de marcadores celulares epiteliales tales como: colágeno tipo IV, laminina (cadena α) y ovomurulina, así como la desaparición de proteínas mesenquimales tales como vimentina y N-CAM. El citoesqueleto cambia del de una típica célula mesenquimal a una epitelial; de esta forma las células mesenquimales laxamente unidas pasan a tener una unión más estrecha y de forma claramente polarizada, con una lámina basal.

Previamente a estos cambios el blastema metanéfrico inducido sintetiza el proteoglicano de membrana Syndecan; éste es importante para la formación del epitelio y su síntesis es determinante para la agregación de las células mesenquimales.

Ascenso de los riñones metanéfricos a su posición definitiva ^{21,28,29}

Cuando los riñones metanéfricos se forman están localizados en la profundidad de la cavidad pélvica. En la segunda mitad del período embrionario experimentan un importante desplazamiento y se sitúan en la región abdominal. Este desplazamiento resulta en parte de una migración real y en parte de un marcado crecimiento de la región caudal del embrión. Se producen dos componentes concurrentes de la migración: uno es un desplazamiento en dirección craneal desde el nivel de la cuarta lumbar hasta la primera lumbar o incluso hasta la décimo segunda torácica; el otro es un desplazamiento lateral.

Estos cambios llevan a los riñones a contactar con las glándulas suprarrenales, que llegan a formar un casquete de tejido glandular en el polo craneal de cada riñón.

Durante su migración, los riñones también experimentan una rotación de 90 grados sobre su eje longitudinal, por lo cual las pelvis renales terminan dirigidas hacia la línea media. Conforme migran fuera de la cavidad pélvica, los riñones se deslizan por encima de las grandes arterias umbilicales, que parten del extremo caudal de la aorta. Todos estos cambios tienen lugar por detrás del peritoneo, pues como se conoce los riñones son órganos retroperitoneales.

Características anatomo topográficas del riñón metanérico ^{21,30}

Los esbozos de los riñones metanéricos están rodeados completamente por mesénquima que los separa de las glándulas suprarrenales y de los complejos mesonefrogonadales, aunque como resultado de su crecimiento y ascenso al final de la séptima semana su tercio craneal ya contacta con el esbozo de la glándula suprarrenal, y al final del segundo mes este contacto aumenta hasta alcanzar casi la mitad de su extensión. La mitad inferior de su superficie anterior contacta con el mesonefros, pero esta área de contacto disminuye con el proceso de descenso y alejamiento del complejo mesonefrogonadal. La superficie liberada contacta por la derecha con el hígado y por la izquierda con el mesogástrico dorsal que contiene el esbozo pancreático.

El riñón metanérico, es muy semejante a un grano de frijol y es posible identificar en él dos caras, dos bordes y dos polos, pero con orientaciones espaciales diferentes. Por delante el riñón derecho se relaciona con el hígado con interposición parcial del peritoneo, la porción descendente del duodeno hacia su parte medial, el ángulo hepático del colon y el colon ascendente, según las variaciones de este último, hacia la parte inferior y lateral de la cara anterior del riñón. El riñón izquierdo se relaciona por delante con el cuerpo y cola del páncreas que lo cruza.

Cambios tardíos en el desarrollo renal

El crecimiento del riñón implica la formación de unas 15 generaciones sucesivas de nefronas en su zona periférica, siendo las más superficiales menos maduras que las más internas. Conforme se diferencian muchos grupos distintos de nefronas, el riñón

va aumentando poco a poco de tamaño. El desarrollo de la arquitectura interna del riñón es complejo y consiste en la formación de arcadas de nefronas muy ordenadas.
31,32

El sistema ramificado de conductos también se agranda mucho y gana en complejidad, para formar la pelvis y el sistema de cálices renales. Estas estructuras recogen la orina y la orientan hacia los uréteres. La orina se emite hacia la cavidad amniótica y se mezcla con el líquido amniótico, éste es ingerido por el feto y llega al intestino, donde es absorbido hacia la sangre, retornando de nuevo a los riñones, para volver al líquido amniótico, manteniendo así su ciclo.

Durante gran parte del período fetal, los riñones se dividen en lóbulos visibles a nivel macroscópico. En el momento del parto, los lóbulos son ya mucho menos evidentes y desaparecen durante el período neonatal. La lobulación desaparece generalmente al final del primer año de vida extrauterina a medida que las nefronas aumentan de tamaño.³³

El crecimiento de tamaño de los riñones después del nacimiento se debe principalmente a que los túbulos contorneados proximales se alargan y también a que el tejido intersticial se incrementa. La formación de las nefronas es completa en el momento del nacimiento, excepto en el caso de los prematuros. A pesar de que la filtración glomerular se inicia alrededor de la novena semana de la vida fetal, la maduración funcional de los riñones y el aumento de las tasas de filtración se producen después del parto.

Desviaciones del desarrollo del tracto urinario

Las malformaciones congénitas del tracto urinario se han clasificado según su génesis y estructuras implicadas en: 22, 16, 33,34

1. Malformaciones del sistema excretor, las que suelen cursar con dilatación, que puede ser no obstructiva (ectasia, reflujo vesicoureteral (RVU) dilatado, megauréter no obstructivo) u obstructiva, parcial o total (estenosis pieloureteral (EPU), estenosis vesicoureteral, ureterocele, válvulas de uretra).
2. Anomalías del parénquima, que pueden ser de número (agenesia, duplicidad), tamaño (hipoplasia, displasia), quísticas (displasia multiquística) y anomalías

de posición o migración (riñón ectópico, riñón en herradura y riñón malrotado).

Es una clasificación teórica, pues pueden coexistir varias en un mismo paciente, o una misma entidad, como el doble sistema, se podría clasificar como anomalía del sistema excretor (dilatado o no) y como alteración del parénquima: número (duplicidad) o del tamaño (mayor).

Anomalías del sistema excretor renal

Las dilataciones del tracto urinario (o hidronefrosis en un sentido amplio) constituye el grupo más numeroso de las anomalías detectadas mediante ecografía prenatal. Su estudio supone un reto pues representa un espectro amplio y de transcendencia muy dispar, que varía desde fenómenos fisiológicos transitorios (ectasias) a malformaciones que pueden producir complicaciones, comprometer la función renal e incluso la supervivencia.

Anomalías del parénquima renal

En este grupo se encuentran las llamadas Hipoplasia – Displasia:

- Hipoplasia renal: riñón congénitamente pequeño con un número disminuido de nefronas (20-25%), con hipertrofia glomerular y tubular compensatorias, pero con una arquitectura normal.
- Displasia renal: Aunque es un término anatomopatológico (presencia de tejido renal malformado, túbulos primitivos, fibrosis intersticial o estroma indiferenciado, cartílago metaplásico y/o tejido muscular).
- Displasia renal multiquística: Es la anomalía más frecuente del desarrollo renal (1/4.000 RN vivos) y la principal causa congénita de riñón único funcional. El parénquima renal está malformado, caracterizado por numerosos quistes no comunicados separados por mesénquima displásico (no diferenciado) sin parénquima renal identificable. En su origen embrionario se describe atresia o agenesia ureteral. Es una anomalía aislada con escaso riesgo de recurrencia.
- Agenesia renal: Ausencia congénita de riñón (y de uréter) por una alteración mayor del desarrollo metanéfrico embrionario precoz. Puede asociarse a malformaciones extrarrenales hasta en 1/3: orejas, genitales, esqueleto, tracto

gastrointestinal, respiratorio. En las niñas es importante una ecografía ginecológica previa al desarrollo puberal, para detectar posibles anomalías müllerianas: útero didelfo, septos, que podrían producir complicaciones durante la menstruación y/o embarazos.

Anomalías de la migración embrionaria fetal

En este grupo pueden señalarse los siguientes defectos:

- Ectopia renal: Se produce por un error en el ascenso renal desde la pelvis hasta la fosa renal durante la embriogénesis.
- Riñón en herradura: Es la anomalía de fusión más frecuente. En esta, ambos riñones están fusionados en la línea media por los polos inferiores con parénquima renal, o menos frecuentemente por un istmo fibroso. Se debe a una migración de células nefrogénicas por conductos primitivos antes de la quinta semana de gestación. Se localizan de forma ectópica en la zona lumbar baja porque el ascenso se ve interrumpido en la unión de la aorta con la arteria mesentérica inferior.

Diagnóstico prenatal

Desde la introducción por Ian Donald del ultrasonido como medio diagnóstico en 1958, la ecografía ha progresado, de dos y tres dimensiones a multiplanos y planos oxagonales y, finalmente, al pulso Doppler, que facilita detalles anatómicos del tejido embrionario y fetal, siendo de gran utilidad en el diagnóstico de defectos congénitos antes del nacimiento.³⁵

Los riñones fetales pueden identificarse en su localización paravertebral a partir de las quince semanas de gestación, aunque su visualización se hace bien evidente a partir de las veinte semanas; con la introducción de la ultrasonografía transvaginal pueden observarse a partir de las doce semanas de gestación.

El ultrasonografista desempeña un papel importante en la evaluación del tracto urinario fetal al detectar, localizar y caracterizar la severidad de estas anomalías, con el objetivo de predecir el pronóstico y optimizar el manejo perinatal.¹⁷

La detección prenatal de las anomalías genitourinarias puede indicar la presencia de otras anomalías concomitantes, de un síndrome o una anomalía cromosómica, por lo que siempre que se diagnostique un defecto renal el examen sonográfico debe dirigirse a la búsqueda de otras anomalías asociadas. Siendo el riesgo de recurrencia del defecto de un tres por ciento si la malformación renal es aislada, y de un 30 % si se asocia con otras malformaciones estructurales.³⁶⁻⁴⁰

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio descriptivo a partir de un proyecto de investigación con un enfoque mixto, que tuvo como objetivo caracterizar el comportamiento de las malformaciones congénitas del sistema urinario en fetos de gestantes procedentes de Holguín, con seguimiento en la consulta provincial de genética del hospital Octavio de la Concepción y la Pedraja, desde enero de 2018 hasta diciembre de 2021.

El universo de estudio estuvo constituido por el total de fetos con diagnóstico prenatal sugestivo de alguna malformación congénita durante el período señalado en la provincia de Holguín. La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico y fue de tipo intencionada. La misma quedó conformada por 82 fetos con diagnóstico de malformación urinaria congénita que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión previamente definidos por la investigadora:

- Presencia de examen ecográfico de alta resolución positivo a anomalía urinaria congénita, asociada o no a otras malformaciones.
- Pacientes que mantuvieron el seguimiento en consulta de genética, lo que hizo posible el acceso a la historia clínica.
- Pacientes cuyas madres se encontraban en adecuada capacidad intelectual y accedieron a participar en la investigación

Para la recogida del dato primario fueron empleadas fuentes de información documental. Como fuentes primarias para la obtención de la información epidemiológica y médica relevante, se emplearon: historia clínica obstétrica, informes imagenológicos y ecocardiográficos.

Para garantizar la triangulación metodológica de los resultados se utilizó un sistema de métodos que quedó constituido por métodos teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos.

Dentro de los métodos teóricos se utilizaron los siguientes:

Análisis y síntesis: En la revisión bibliográfica de la literatura relacionada con: Embriogénesis del sistema urinario, formación y desarrollo del riñón y las vías urinarias, así como, sus desviaciones, teratogénesis y diagnóstico prenatal imagenológico.

Histórico-Lógico: En el análisis de la literatura y documentación especializada, con el objetivo de examinar los antecedentes históricos que han caracterizado al objeto de estudio.

Inducción-Deducción: Al realizar el tránsito del objeto al campo de acción, así como de lo general a lo particular y viceversa.

Como método empírico se utilizó la observación, para ello se elaboró una guía de observación documental diseñada por la propia autora (Anexo I) que se aplicó a las fuentes de información mencionadas anteriormente y que permitió recopilar datos y estadísticas vitales según los objetivos de la investigación. La guía se estructuró en 2 acápites que de forma intencionada permitieron dar salida a los objetivos específicos propuestos. El primer acápite contó con 4 ítems que exploraron los valores de las variables: sexo y tipo de malformación según el mecanismo embriológico afectado región cuerpo fetal aceptado (derecho y/o izquierdo) y anomalías, malformaciones y/o síndromes concomitantes. El segundo acápite abordó aspectos relacionados con factores maternos y fetales asociados, el mismo quedó resumido en dos ítems con alternativas de respuestas cerradas y mixtas.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS (software SPSS para Windows v15.0).

Para describir la muestra y dar salida a los objetivos específicos se usaron los estadígrafos de frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas: mecanismo embriogénico afectado, sexo, preferencia de aparición izquierda-derecha, defectos extrarrenales asociados, factores maternos y fetales asociados.

Consideraciones éticas

El proyecto fue revisado y evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por un comité de revisión y ética, el cual dictaminó, que estaba acorde con los principios éticos requeridos para realizar investigaciones científicas (Anexo II). Adicionalmente, fue presentado y aprobado por el consejo científico de la universidad de Holguín. Se contó con la autorización legal del servicio de genética provincial de esta provincia en la búsqueda de información pertinente. Esta investigación se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la declaración del Helsinki, Edinburgo, octubre del 2000, relacionado con las investigaciones médicas en humanos (recomendaciones que guían a médicos en investigaciones biomédicas que involucran a sujetos humanos) y con las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba.

Operacionalización de las variables

Génesis y estructura implicada: variante de malformación urinaria según la clasificación descrita en el marco teórico de la investigación

Variable: cualitativa nominal politómica Escala: cualitativa nominal

Dimensiones:

- Anomalías en la formación de las vías excretoras
- Anomalías del parénquima renal
- Anomalías de posición o migración celular

Sexo: Se toma en cuenta el sexo fenotípico o somático

Variable: cualitativa nominal dicotómica Escala: cualitativa nominal

Dimensiones:

- Masculino
- Femenino

Preferencia de aparición izquierda-derecha: Incidencia en el diagnóstico según región del cuerpo afectado

Variable: cualitativa nominal dicotómica Escala cualitativa nominal

Dimensiones:

- Izquierdo
- Derecho

Factor materno asociado: Se consideró todo factor relativo a la madre asociado o no al embarazo con posible repercusión desfavorable para el crecimiento y desarrollo embrionario fetal.

Variable: cualitativa nominal politómica Escala: cualitativa nominal

Dimensiones:

- Edad materna
- Enfermedad crónica no transmisible
- Infecciones virales
- Anemia
- Tabaquismo
- Desnutrición
- Sin factores maternos asociados

Factor fetal asociado: Se consideró todo factor relativo al feto capaz de incidir en el desarrollo embrionario fetal

Variable: cualitativa nominal politómica Escala cualitativa nominal

Dimensiones:

- Gemelaridad
- Cromosomopatías
- Otro
- Sin factores asociados

Anomalía extrarrenal asociada: Toda anomalía relacionada con el desarrollo prenatal, detectada por ultrasonografía que incluye malformación congénita no

urinaria y/o síndrome genético concomitante, alteraciones del crecimiento y desarrollo y cualquier otro hallazgo imagenológico.

Variable: cualitativa nominal politómica Escala cualitativa nominal

Dimensiones:

- Digestivas
- Respiratorias
- Del sistema nervioso
- cardiovasculares
- Musculoesqueléticas
- Craneofaciales
- Síndrome genético
- Asociaciones
- Alteraciones del crecimiento y desarrollo
- Otros
- Sin anomalías asociadas

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Malformaciones del sistema urinario según su génesis y estructura implicada en relación con el sexo, en fetos diagnosticados por ultrasonido genético.

Tipo de malformación	No. (%)	Femenino No. (%)	Masculino No. (%)
Anomalías de la vía excretora	53 (64,63)	13 (15,85)	40 (48,78)
Ureterocele	23 (28,05)	7 (8,54)	16 (19,51)
Ectasia piélica	15 (18,29)	3 (3,66)	12 (14,63)
Válvula de uretra posterior	8 (9,75)	2 (2,43)	6 (7,32)
Estenosis de la unión pieloureteral	7 (8,54)	1 (1,22)	6 (7,32)
Afectación del parénquima renal	21 (25,6)	8 (9,75)	13 (15,85)
Displasia renal multiquística	10 (12,2)	5 (6,1)	5 (6,1)
Hipoplasia renal	6 (7,32)	1 (1,22)	5 (6,1)
Agenesia renal	3 (3,66)	1 (1,22)	2 (2,44)
Displasia renal quística bilateral	2 (2,44)	1 (1,22)	1 (1,22)
Defectos en la migración	8 (9,74)	4 (4,87)	4 (4,87)
Ectopia renal	5 (6,1)	2 (2,43)	3 (3,66)
Riñón en herradura	3 (3,66)	2 (2,44)	1 (1,22)
Total	82 (100)	25 (30,49)	57 (69,51)

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 1 se muestra la manera en que quedaron distribuidas las malformaciones diagnosticadas a partir de la clasificación expuesta en el marco teórico de esta investigación y según el sexo fetal. Obsérvese que fueron diagnosticadas 82 anomalías en total, de los cuales 69, 51 % fueron masculinos y solo el 30,49 %

fueron femeninos. Se hace evidente un predominio de anomalías de la vía excretora con 64,63 % del total, donde sobresalen en orden de frecuencia el Ureterocele con duplicidad renoureteral y la ectasia piélica, con 28,05 % y 18,29 % respectivamente. En ambos casos hubo ventajas para el sexo masculino, que de forma general representó el 48,78 % de los casos de este grupo. La válvula de uretra posterior y la estenosis de la unión pieloureteral se presentaron en 8 y 7 fetos respectivamente para un 9,75 % y 8,54 %.

Por otra parte, con un 25,6 % se presentan las malformaciones propiamente renales, por afectación de su parénquima, encabezadas por la displasia renal multiquística con 10 casos (12,2 %) y seguidas en orden por la hipoplasia renal, la agenesia renal y la displasia renal quística bilateral con 7,32 %, 3,66 % y 2,44 % respectivamente. La presencia de este tipo de anomalías también fue superior en fetos masculinos, representado por 1,85 % del total.

Por último, con menores porcentajes se presentaron los defectos de la migración con 9,74 % de todos los casos e incidencias compartidas para ambos sexos al observarse un 4,87 % tanto para fetos femeninos como para masculinos. En este grupo se diagnosticaron 5 casos de ectopia renal (6,1 %) y 3 casos de riñón en herradura (3,66 %).

El predominio de malformaciones de las vías excretoras ha estado sustentado en otras investigaciones similares a la que se presenta. Así, por ejemplo, Irfan A y colaboradores⁵ observaron una elevada incidencia de anomalías relacionadas con la dilatación del uréter a su entrada en la vejiga urinaria por duplicidad de esta estructura.

En esta investigación se manifestaron las duplicaciones incompletas en las que ambos uréteres de unen en forma de Y antes de entrar en la vejiga, no hubo casos de duplicaciones completas y en la ecografía predominaron los signos de hidronefrosis. Al ser esta la malformación predominante en el grupo de estudio, la autora destaca que el mecanismo patogénico que más se presentó fue la duplicación de la yema ureteral al inicio de la embriogénesis. Las experiencias en ratones demuestran que cuando hay alteraciones en los genes que regulan la posición de la

yema uretral, se ponen de manifiesto este tipo de anomalías y la nefropatía cicatrizal al nacimiento.²⁹

En cuanto a los resultados relacionados con el sexo, estos coinciden con los hallazgos del estudio de Saura Hernández y colaboradores,³ donde el diagnóstico prenatal afectó mayormente a fetos del sexo masculino, estos autores valoraron la posible influencia de una afectación de tipo cromosómica en su investigación.

En ese mismo sentido, porcentajes similares a los obtenidos en este trabajo fueron mostrados por un equipo de investigadores en Perú, donde las dos terceras partes de los neonatos afectados eran varones.¹⁶ De igual manera Mejía Mesa S¹⁰ en España y Choi YH³⁹ en China, encontraron una supremacía de niños del sexo masculino con 67.8% y 60.6% respectivamente. Mayor incidencia de CAKUT en varones también fue reflejada en una investigación realizada en Colombia durante los años 2006 a 2016 representada por 55% del total de los neonatos estudiados.²⁶

Silva González K,⁶ por su parte, describió una muestra con recién nacidos mayormente femeninos en un trabajo que abarcó 13 años de investigación en Villa Clara. Otro hecho contrapuesto es que los reportes de caso reflejados en la bibliografía consultada se corresponden a neonatos del sexo femenino.^{9,38} Diversos autores, sin embargo, no abordan esta variable en sus investigaciones.

La literatura especializada no aporta teorías confirmadas en relación a la influencia del sexo en la génesis de las CAKUT.^{4, 11,13} A pesar de ello muchos investigadores insisten en considerar mayor predisposición en varones. Una posible explicación a este fenómeno fue considerada por científicos europeos que ofrecen importancia a la influencia genética a partir de las anomalías cromosómicas observadas en pacientes masculinos con malformaciones renales, en los que también se asociaban grados variables de dimorfismos con fenotipos característicos.^{15,19}

En el estudio que se presenta no existieron evidencias de alteraciones genéticas en la mayor parte de los casos, por lo que la autora opina que sin dejar de considerar la teoría que sugiere que determinados defectos cromosómicos hacen más susceptibles a los varones que a las hembras, todavía este es un aspecto no suficientemente explorado y debe de tenerse presente en futuras investigaciones.

Tabla 2. Tipo de malformación del sistema urinario en relación con la unidad renal afectada.

Tipo de malformación	Izquierdo		Derecho		Total
	No.	%	No.	%	
Ureterocele	13	15,85	10	12,2	23
Ectasia piélica	9	10,97	6	7,32	15
Válvula de uretra posterior	6	7,36	2	2,44	8
Estenosis de la unión pieloureteral	5	6,31	2	2,44	7
Displasia renal multiquística	5	6,31	5	6,31	10
Hiploplasia renal	6	7,32	-	-	6
Agenesia renal	2	2,44	1	1,22	3
Displasia renal quística bilateral	-		-		2
Ectopia renal	4	4,88	1	1,22	5
Riñón en herradura	-		-		3
Total	50	60,97	27	32,93	82*

Fuente: Historias clínicas

*Incluye los 2 casos de displasia renal quística bilateral y 3 casos de riñón en herradura

En la tabla 2 se muestra el nivel de afectación de cada unidad renal, izquierda o derecha, según la anomalía diagnosticada. Con una evidente diferencia reflejada en los resultados totales, las anomalías izquierdas sobresalen con un 60,97 % de los casos esta últimas con 32,93 %. Esta diferencia es válida para todos los casos excepto para la displasia renal multiquística representada por igual cantidad de casos en cada región. De igual manera se hace necesario señalar la presencia de dos malformaciones no localizadas en una unidad específica, la displasia renal quística bilateral y el riñón en herradura.

Los resultados son consistentes con los estudios realizados en la India ³² donde se constató un franco incremento de fetos con algún defecto del riñón o las vías urinarias de la región izquierda del cuerpo. De igual forma, existe similitud con la publicación de Houat AP y sus colaboradores, ¹¹ en un estudio ultrasonográfico de malformaciones del tracto urinario superior realizado en 2020, donde se constata una supremacía de variantes en la región izquierda y escasa representación de anomalías derechas. Sin embargo, a diferencia de los anteriores autores, Romero Sala FJ, ¹⁴ en una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema, encontró grados variables de incidencia, tanto para anomalías izquierdas como derechas.

Los autores de publicaciones que revelan una mayor incidencia de anomalías izquierdas concuerdan en señalar que el significado de este hallazgo desde el punto de vista embriológico sigue siendo incierto y desde el punto de vista clínico no tiene mayor trascendencia pues el peor pronóstico lo tienen aquellas malformaciones con carácter bilateral. El estudio de estas últimas supone un reto pues representa un espectro amplio y de trascendencia muy dispar, que varía desde fenómenos fisiológicos transitorios (ectasias) a malformaciones que pueden producir complicaciones, comprometer la función renal e incluso la supervivencia. ^{26,39}

La autora considera importante acotar que, las anomalías unilaterales en el sistema urinario se producen durante la formación temprana del brote ureteral o próxima a este y tienen mejor pronóstico; mientras que, la malformación bilateral simétrica es resultado de una anomalía genética (enfermedad poliquística infantil) u otras anomalías severas que comprometen ambos brotes ureterales (displasia multiquística bilateral o agenesia renal), siendo de peor pronóstico.

Tabla 3. Anomalías extrarrenales que concommitan con las malformaciones del tracto urinario, diagnosticadas por ultrasonido genético.

Anomalías extrarrenales	No	%
Con anomalías asociadas	69	84,15
Oligohidramnios	23	28,05
Malformación cardiovascular	30	36,58
Malformación del SNC	5	6,1
Malformación gastrointestinal	5	6,1
Malformaciones de la cara	6	7,32
RCIU	17	20,73
Sin anomalías asociadas	13	15,85
Total	82	100

Fuente: Historias clínicas

SNC: Sistema nervioso central

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

La Tabla 3 representa los defectos extrarrenales asociados a las malformaciones diagnosticadas. Como puede apreciarse, existió un evidente predominio de las CAKUT asociadas a otros defectos, las que representan el 84,15 % de todos los casos estudiados con un total de 69. Por su parte la frecuencia general de malformaciones sin otras asociaciones fue de 13, lo cual representa el 15,85 % del total de los casos.

La autora reconoce que en estos resultados pudieran existir sesgos si se toma en consideración que se tienen en cuenta solo signos ultrasonográficos sugestivos de los defectos mostrados, por lo que pudieran generarse diferencias con el diagnóstico positivo al nacimiento, por ecografía postnatal o anatomopatológico en el caso de los fetos y neonatos muertos. Esto significa que probablemente el número total de defectos asociados pudiera incrementarse, si bien existen malformaciones que no se

diagnostican de manera prenatal, aspecto que también resulta válido en la asociación a determinados síndromes genéticos que de manera frecuente concomitan con las malformaciones de cualquier sistema.

Dentro de las anomalías que con mayor frecuencia se asociaron resaltan las cardiovasculares y la presencia de oligohidramnios con 30 (36,58 %) y 23 (28,05 %) casos respectivamente y luego la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con 17 casos (20,73 %). Con menor incidencia las malformaciones de la cara y de los sistemas nervioso central y digestivo.

Con cierta similitud, estudios realizados por Diehm CJ ³⁷ demuestran asociaciones significativas entre los defectos cardíacos y los renales, en cambio Rosenblum S ⁴⁰ demostró en su investigación que los defectos genitales fueron los más frecuentemente asociados a las anomalías del tracto urinario.

De igual manera existen puntos de coincidencia con las investigaciones de Marín M P y Sierralta MC ¹⁷. Estos autores hallaron un alto porcentaje de defectos renales asociados a oligohidramnios y en la misma medida a defectos cardiovasculares, principalmente con la comunicación interventricular.

En relación a las malformaciones del resto de los sistemas existe un comportamiento semejante al obtenido en otros estudios publicados, con excepción de las malformaciones del oído externo que han sido reconocidas por algunos autores con moderados porcentajes de frecuencia, ^{3,4,9} y no aparecieron diagnosticados en la investigación que se presenta.

Según el criterio de la autora, el hecho de que, en este caso, se hayan presentado una mayor cantidad de defectos cardiovasculares asociados, pudiera estar en relación al origen común de ambos sistemas a partir de la hoja mesodérmica. Es conocido que cuando los genes que se expresan en el mesodermo son afectados tempranamente, la posibilidad de desviaciones en la génesis de estructuras que derivan de esta hoja se incrementan considerablemente, llegando a afectar varios sistemas de órganos según el grado de susceptibilidad de los mismos.

De igual manera, vale la pena recordar que, el volumen de líquido amniótico constituye un reflejo de la función renal desde las 16 semanas de gestación,²³ lo que explica que esta sea una de las anomalías que más se asoció a las CAKUT.

A partir de los resultados mostrados y del análisis realizado, la autora considera, además, que no debe descartarse en este estudio, la presencia de asociaciones propiamente dichas, como la asociación VACTERL y la CHARGE. En estas concomitan múltiples defectos de origen mesodérmico que las identifican como verdaderas displasias mesodérmicas, pues las anomalías renales pueden estar asociadas además a defectos vertebrales, malformación anorrectal y fístula traqueoesofágica en cualquiera de sus variantes.²¹⁻²⁴ Sin embargo, el diagnóstico de una asociación se realiza fuera del claustro materno y por tanto no se adapta a las características de este estudio.

Tabla 4. Factores maternos asociados a las malformaciones del sistema urinario en fetos diagnosticados prenatalmente.

Factores maternos	No.	%
Gestante adolescente	14	17,1
Gestante mayor de 35 años	39	47,5
Hipertensión Arterial	8	9,7
Diabetes Mellitus	14	17,1
Epilepsia	1	1,2
Infecciones virales	11	13,4
Tabaquismo	22	26,8
Anemia	17	20,7
Desnutrición	11	13,4
Sin factores maternos	11	13,4

Fuente: Historias clínicas N= 82

Diversos factores maternos fueron identificados dentro del grupo de gestantes en estudio. Ellos han sido representados en la Tabla 4, con sus respectivas frecuencias absolutas y porcentajes. Es apreciable que solo en 11 pacientes no se asociaron posibles riesgos, las cuales representan el 13,4 % del total, mientras que el resto presentó al menos un factor que pudo haber estado involucrado en la génesis de la malformación urinaria.

Llama la atención que el factor más repetido estuvo relacionado con la edad de la madre mayor a 35 años, que se presentó en 47,5 % con 39 casos, en orden de frecuencia le sigue el hábito de fumar con 22 casos que representan el 26,8 % y en tercer lugar la presencia de anemia durante la gestación con 17 casos para un 20,7 %. Con cifras menores, pero no poco apreciables se encontraron 14 madres adolescentes que constituyen un 17,1 % y en igual número, dentro de las enfermedades crónicas, la presencia de Diabetes Mellitus. Otras enfermedades crónicas se identificaron con ocho casos y un caso respectivamente para la Hipertensión arterial y la Epilepsia.

Las infecciones virales durante el primer trimestre de la gestación, se presentaron en 11 casos, correspondiéndose todos ellos con virus respiratorios inespecíficos y con la misma frecuencia fueron identificados los trastornos de la nutrición materna, específicamente la desnutrición por defecto, aportando cada una 13,4 % del total.

En relación a los resultados expuestos se han encontrado múltiples semejanzas con investigaciones dentro y fuera del ámbito nacional. Destaca, por ejemplo, que la asociación entre las edades maternas extremas y el riesgo de aparición de malformaciones congénitas, específicamente anomalías urinarias, ha sido corroborada por diversos autores. Estudios cubanos realizados en Las Tunas y Villa Clara también son expresión de esto. ^{3,6,13}

En este mismo aspecto, Silva González KG y colaboradores ⁶ demostraron que gestantes menores de 25 años estuvieron asociadas con un riesgo reducido para los defectos congénitos del sistema urinario, mientras que Gondra L ⁸ encontró un incremento de la prevalencia para varios fenotipos de defectos renales en recién

nacidos de madres de 35 o más años de edad, lo cual coincide con lo mostrado en este estudio.

Otros de los aspectos coherentes con el estudio presentado se relacionan con la posible influencia del hábito de fumar en este tipo de defecto del desarrollo. Saura Hernández M C ¹³ y Basabé Ochoa AM ¹⁶ demostraron que la presencia de este factor aumentó en 5,4 veces la posibilidad de desarrollar defectos renales y del sistema colector en relación a las gestantes que no estuvieron expuestas. También es el caso de Bockenbauer D ³¹ quien demostró una franca predisposición hacia las CAKUT en productos de gestantes fumadoras.

La autora se adhiere a lo expuesto en la literatura en relación al efecto hipóxico de la nicotina. Es conocido que al disminuir la perfusión placentaria por la vasoconstricción asociada se reduce el aprovechamiento calórico, disminuye el volumen plasmático en el feto y se produce la inactivación funcional de la hemoglobina fetal y materna por el monóxido de carbono, ^{1,22} todas estas circunstancias han sido involucradas en la aparición de defectos de diversa naturaleza, que incluye al tracto urinario.

Esta es la misma razón por la cual, estados carenciales como la anemia y de forma general los diferentes grados de desnutrición materna también han sido involucrados con estos defectos. Tal y como se muestra en esta investigación, autores como Ryan D ²⁸ en un estudio multivariado relacionan la anemia materna con las CAKUT, aunque otros consideran que esta asociación no está totalmente demostrada.

Otros de los aspectos que sin dudas ha sido ampliamente abordado por la literatura, se refieren a la posible acción teratogénica que ejercen las enfermedades crónicas no transmisibles. Con resultados similares a los hallados en este estudio se describen con importante consistencia en su asociación a las anomalías renales; la diabetes mellitus, fenilcetonuria materna, epilepsia, isoimmunización Rh, toxemias, lupus eritematoso sistémico y otras colagenopatías. ²⁶⁻²⁹

En correspondencia con los resultados de la investigación presentada un estudio desarrollado durante 10 años en España, muestra con mayor frecuencia la presencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial y en segundo lugar aparece la

diabetes mellitus.¹⁰ En esta última, el período crítico de teratogenia ocurre antes de las siete semanas y eventos como la hiperglucemia postconcepcional, la hiperinsulinemia fetal, los niveles de glicemia mal controlados en la diabetes tipo I, o cualquier estado de hiperglucemia materna en el primer trimestre están asociados con una alta tasa de defectos renales congénitos durante el embarazo, sobre todo con las malformaciones que afectan el desarrollo de la corteza renal.¹

Por otra parte, las infecciones virales en el primer trimestre de la gestación han sido reportadas como factor de riesgo para la presencia de todos los tipos de malformaciones. La rubeola, la varicela y recientemente el ZIKA constituyen causas conocidas de defectos del nacimiento que produce malformaciones urinarias^{3,13}. Sin embargo, gracias al sistema nacional de salud, que incluye un amplio programa de vacunación y pesquizaje para la prevención, estas enfermedades se han logrado controlar y erradicar, no así las producidas por otros tipos de virus como coxsackie, influenza, entre otros, que producen un cuadro clínico autolimitado, y cuando se presentan en el período de organogénesis, se relacionan con las desviaciones en el desarrollo.

La autora desea resaltar que la causalidad de las malformaciones del tracto urinario constituye un tema de interés práctico y científico, con interacciones de factores genéticos y ambientales no totalmente precisados, y una gran complejidad de los mecanismos patogénicos subyacentes. De ahí que este aspecto haya sido abordado por diversos autores, tanto desde la perspectiva de riesgo, como para mejorar la visión clínica de la etiopatogenia. Estos son criterios que reafirman la importancia de realizar estudios donde se puedan demostrar los desencadenantes reales de este tipo de defecto.

Tabla 5. Factores fetales en relación con las malformaciones del tracto urinario

Factores fetales	No.	%
Con factores asociados	13	25,85

Gemelaridad	5	6,1
Cromosomopatías	11	13,4
Sin factores asociados	69	84,15

Fuente: Historias clínicas N= 82

Como aparece representado en la Tabla 5 dentro del grupo de estudio fueron identificados la gemelaridad y la presencia de cromosomopatías como principales factores embriofetales asociados al diagnóstico. Es apreciable que en 69 de los productos de la concepción estudiados no se asociaron estos factores, sin embargo, lo más llamativo, a criterio de la autora, es que 13 de 82 fetos estudiados, presentaron una y/u otra condición, representando el 25,85 % de la muestra total. Estos quedaron distribuidos en 15 fetos asociados a gemelaridad y 11 fetos en los cuales se identificó una cromosomopatía mediante la determinación del cariotipo. En concordancia con los resultados descritos, otros autores han demostrado que cuando las malformaciones urinarias tienen una alta asociación a cardiopatías también están relacionadas con las gestaciones múltiples.³⁰⁻³² Un referente para este estudio lo constituyó una investigación sobre factores de riesgo de los defectos congénitos, donde el embarazo múltiple se identificó como riesgo en más de 105 neonatos con defectos cardiovasculares y concomitaron con malformaciones renales.³³

También hay que recordar que la gemelaridad se incrementa con la edad materna, por lo que no sorprende su incidencia aumentada en la muestra de estudio, donde como ya se explicó más del 45% está constituida por gestantes de más de 35 años.
21,22

Otra coincidencia de la investigación realizada con lo descrito en diferentes publicaciones está relacionada con la probada relación entre las cromosomopatías y la elevación de la tasa de malformaciones urinarias cuando estas concomitan con las cardiovasculares. Los resultados de las investigaciones realizadas por diversos autores muestran que de un 5 a un 8% de todos los recién nacidos con estas condiciones tienen una anomalía cromosómica.^{34, 35}

De forma general la autora concuerda en que tanto el embarazo múltiple como la ocurrencia de cromosopatías son factores de riesgo potenciados por la edad materna y observados con bastante frecuencia en las investigaciones sobre cualquier tipo de malformación congénita, por lo que son determinantes que habrá que seguir pesquisando de forma intencionada, en aras de prevenir o detectar precozmente los defectos del desarrollo.

CONCLUSIONES

- El ureterocele por duplicación ureteral y la ectasia piélica fueron las malformaciones con mayor número de diagnósticos con un marcado predominio de anomalías por afectación del sistema excretor.
- Las malformaciones se presentaron con una preferencia por el lado izquierdo y por el sexo masculino.
- Los factores maternos se asociaron en la mayor parte de los casos; la edad materna, el tabaquismo y la anemia durante la gestación fueron los más frecuentes.
- La gemelaridad y las cromosomopatías se identificaron como factores embriofetales asociados en una minoría de los casos.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar estudios analíticos que permitan establecer la asociación entre los factores asociados a las malformaciones del sistema urinario y los mecanismos embriológicos que las determinan.
- Incorporar los resultados obtenidos en este estudio a la docencia para demostrar la importancia de las investigaciones, despertar el interés de los estudiantes en esta y actualizar o ejemplificar la teoría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de autores. *Pediatría Diagnóstica y Tratamiento*. 3ra ed. Cap 10 La Habana: Ciencias Médicas; 2016. P. 157-168
2. Caruana G, Wong MN, Walker A, et al. Copy-number variation associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol (Berlin)*. 2015; 30:487–95.
3. Saura Hernández MC, Brito Machado E, Duménigo Lugo D, Viera Pérez I, González Ojeda GR. Malformaciones renales y del tracto urinario con daño renal en Pediatría. *Revista Cubana de Pediatría [Internet]*. 2015 [citado 2022 Abr 28]; 87(1):40-49. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n1/ped06115.pdf>
4. Asha N, Talati, Carolyn M, Webster, Neeta L. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn. [Internet]*. 2019 [citado 2022 Abr 28]; 39(9): 679–692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272185/pdf/nihms-1590580.pdf>
5. Irfan A, O'Hare E, Jelin E. Fetal interventions for congenital renal anomalies. *Transl Pediatr. [Internet]*. 2021 [citado 2022 abr 28];10(5):1506-1517. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192995/pdf/tp-10-05-1506.pdf>
6. Silva González K G, Reyes Reyes E, Ochoa Hidalgo A, Hernández Almaguer B. Resultados del diagnóstico prenatal de malformaciones renales y de vías urinarias por ultrasonografía. *Revista Elect Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet]*. 2017 [citado 2022 Abr 28]; 42(2). Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1040/pdf_387.
7. Arteaga Martínez. Desarrollo del sistema urinario. En: *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. México. Editorial médica panamericana; 2013. p. 440-451

8. Gondra L, Décamer S, Chalouhi GE, Muller F, Salomon R, Heidet L. Hyperechogenic kidneys and polyhydramnios associated with HNF1B gene mutation. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31:1705-8.
9. 15Dell'Oca N, Pose C, Salmi K, Tapié A, Raggio V. Síndrome branquio-otorenal. Presentación de un caso. *Arch. Pediatr. Urug*. [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 28] ; 90(5):283-288. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492019000500283&lng=es.
- 10.11Mejía Mesa S., Atehortúa Baena P., Arango Gutiérrez L., et al. Frecuencia de malformaciones renales y del tracto urinario congénitas y su relación con factores asociados maternos y del neonato. *Pediatr*. [Internet]. 2021 [citado 2022 Abr 28];54(2): 46-53. Disponible en: <https://www.revistapediatria.org/rp/article/view/211/172>
- 11.4Houat AP, MDCassia T. S. Guimarães, MDMarcelo S. Takahashi, MDGustavo P. Rodi. GENITOURINARY IMAGING 462 Congenital Anomalies of the Upper Urinary Tract: A Comprehensive Review. *RadioGraphics*. [Internet]. 2020 [citado 2022 Abr 28]; 41 (2). Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rq.2021200078>.
- 12.19Vilà Famada A, Pina Pérez S, Costa Pueyo J, Serra Azuara L. Correlación entre el diagnóstico ecográfico prenatal y posnatal en casos de hidronefrosis fetal. *Rev. peru. ginecol. obstet*. [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 28] ; 65(3): 279-284. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000300002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v66i2182>
- 13.12Saura Hernández María del Carmen, Rodríguez Sandeliz Beatriz, Gómez Milián Tania Mercy, Brito Machado Elsa, Viera Pérez Isandra, Pérez Martínez Sahily. Factors associated to renal and urinary tract´s congenital malformations. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Abr 28] ; 92(4): e977. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000400006&lng=es. Epub 01-Dic-2020.

- 14.13 Romero Sala FJ. Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT: Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). Revisión. Vox Paediatr [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 28]; 26:97-109x. Disponible en: https://spaoyex.es/sites/default/files/vp_26_1_18.pdf.
15. Ribes Hernández P, Granados Molina A, García Pérez A, Tahsin Swafiri S, Perez Carvajo E. Estudio de hipercogenecidad renal: del fenotipo al genotipo en la mutación del gen del factor nuclear hepático1. J Am Soc Nephrol. [Internet]. 2017 [citado 2020 jun 19]; 18:923-33. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-1695403318301887.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
- 16.17 Basabe Ochoa AM, Troche Hermosilla AV, Martínez Pico M. Epidemiología de las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario en pacientes pediátricos en un Hospital de Referencia. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. 9 de julio de 2021 [citado 28 de abril de 2022]; 12(2):28-37. Disponible en: <https://www.revistadelnacional.com.py/index.php/inicio/article/view/22>
- 17.16 Marín M P, Sierralta M C, Ortega P, Martín D, Fuente S, Rodríguez J G. Prenatal diagnosis of nefrourological anomalies at the Eastern Perinatal Referral Center, Santiago, Chile. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2021 [citado 2022 Abr 28] ; 86(4): 390-396. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262021000400390&lng=es.
- 18.10 Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31613527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613527/>
- 19.8 Yang B, Crowley SD. Polycystic kidney disease strikes a nerve. Physiol Rep. [Internet]. 2021 [citado 2022 Abr 28]; 9(20):e15078. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525322/pdf/PHY2-9-e15078.pdf>

20. Cuba. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario de Salud 2018. La Habana. Dirección Nacional de estadísticas.
21. Carlson BM. Sistema urogenital. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 5 a ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2014; p. 376-405
22. Sadler TW. Capítulo 13. Sistema urogenital. En: Langman Embriología Médica. 13. a ed. Buenos Aires: Editorial Lippincott; 2016. p.232-259.
23. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Sistema urogenital. En: Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p.107-132.
24. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
25. Sadler TW. Capítulo 1. Introducción a la regulación y señalización molecular. En: Langman Embriología Médica. 13. a ed. Buenos Aires: Editorial Lippincott; 2016. p. 1-14.
26. Ayasreh Fierro N, Miquel Rodríguez R, matamala Gastrón A, Ars Criach E, Torra Balcells R. Revisión de la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. Nefrología. 2017; 37:235-43.
27. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1beta-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. J Am Soc Nephrol. 2016; 27:345–53.
28. Ryan D, Sutherland M R, Flores T J, Kent A L, Dahlstrom J E, Puelles VG, et al. Development of the Human Fetal Kidney from Mid to Late Gestation in Male and Female Infants. EBioMedicine [Internet]. 2018 [citado 2020 jun 19]; 27, 275–283. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5828465/pdf/main.pdf>
29. McMahon AP. Development of the Mammalian Kidney. Developmental biology. [Internet]. 2016 [citado 2020 jun 19]; 117: 31–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007134/pdf/nihms812483.pdf>

- 30.6 Kubihal V, Razik A, Sharma S, Das CJ. Unveiling the confusion in renal fusion anomalies: role of imaging. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2021 [citado 2022 Abr 28]; 46(9):4254-4265. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811515/>
31. Bockenhauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol (Berlin)*. 2016; 31:707–14.
- 32.7 Narikot A, Pardeshi VC, Shubha AM, Iyengar A, Vasudevan A. Deciphering the mutation spectrum in south Indian children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *BMC Nephrol*. [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 28];23(1):1. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8722277/pdf/12882_2021_Article_2628.pdf
- 33.9 Pradhan P, Dey B, Radhakrishna V, Siddaraju N, Barwad AW. Wilms tumor in horseshoe kidney in case of WAGR syndrome with multiple congenital anomalies: A cytologic diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol*. [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 28];65(1):230-232. Disponible en <https://www.ijpmonline.org/text.asp?2022/65/1/230/336058>
34. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, et al. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study. *Front Pediatr*. 2016; 4:68.
35. Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, Marti HP, Reisaether 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.
36. Peña J. Dimensiones de la pelvis renal fetal durante la gestación. *Salus*. 2018; 22(1).
37. Diehm C J, Lumbers E R, Weatherall Keogh L, Eades S, Brown A, Smith R, et al. Assessment of Fetal Kidney Growth and Birth Weight in an Indigenous Australian Cohort. *Frontiers in physiology*. [Internet]. 2018 [citado 2020 jun 19]; 8: 1129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770802/pdf/fphys-08->

01129.pdf

- 38.4Bahr Ulloa S, Guisado Zamora K. TRIPLICIDAD DE ARTERIAS RENALES DERECHAS CON DUPLICIDAD DE IZQUIERDAS: REPORTE DE CASO. Triplicity of right renal arteries and duplicity of left ones: Case report. Rev Arg de Anat Clin [Internet]. 24 de marzo de 2019 [citado 28 de abril de 2022];11(1):30-6. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/anatclinar/article/view/22011>
39. Choi YH, Cheon J-E, Kim WS, Kim I-O. Ultrasonography of hydronephrosis in the newborn: practical review. Ultrasonography (Seoul, Korea). 2016; 35:198–211.
40. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. Seminars in fetal & neonatal medicine [Internet] 2017 [citado 2020 jun 19]; 22(2), 58–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387761/pdf/nihms848894.pdf>

