

Malformaciones congénitas del tracto urinario (CAKUT): evolución a enfermedad renal crónica

M.R. Ibarra Rodríguez, M. Antón Gamero, A. Parente Hernández, S.R. Wiesner Torres, V. Vargas Cruz, R.M. Paredes Esteban

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España.

RESUMEN

Introducción. Las anomalías nefrourológicas congénitas (CAKUT), constituyen un grupo de enfermedades de gran relevancia por su alta prevalencia y por ser la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en la población pediátrica. Nuestro objetivo es conocer las características y la prevalencia de CAKUT en nuestro medio, identificando los factores asociados a la aparición de daño renal.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y transversal, que incluyó los pacientes atendidos en la consulta de Nefrología Pediátrica de un hospital de tercer nivel desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2018. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, y se buscaron posibles factores de riesgo asociados a ERC.

Resultados. Se incluyeron 685 pacientes con 827 unidades renales con CAKUT con una edad media de $9,98 \pm 5,12$ años. El 62,2% fueron varones y el seguimiento medio desde el diagnóstico fue de $9,95 \pm 5,09$ años. El 58,8% fueron dilataciones no obstructivas, seguido por displasia renal, dilataciones obstructivas y anomalías de número y posición. La malformación más frecuente fue el reflujo vesicoureteral (RVU). El lado más afectado fue el izquierdo (47,5%). El 55% de los diagnósticos fueron prenatales. Fueron intervenidos 172 pacientes. El tratamiento inicial de elección en el RVU fue endourológico. La tasa de reintervención global alcanzó el 20%. Del total de pacientes, se pudo analizar el filtrado glomerular en 383 pacientes, de los cuales 95 (24,8%) tenían ERC (86% en estadio 2). El sexo masculino, la bilateralidad y la proteinuria fueron factores de riesgo asociados a la ERC.

Conclusiones. El conocimiento de las características epidemiológicas y clínicas de los niños con CAKUT y de los factores asociados a la ERC ayuda a individualizar el seguimiento clínico de estos pacientes adecuando las pruebas diagnósticas y los recursos sanitarios.

PALABRAS CLAVE: CAKUT; Tasa de filtración glomerular; Enfermedad renal crónica (ERC).

CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY TRACT: PROGRESSION TO CHRONIC RENAL DISEASE

ABSTRACT

Introduction. Congenital nephrourological abnormalities (CAKUT) are a particularly relevant group of diseases due to their high prevalence and the fact they are the main cause of chronic renal disease (CRD) in the pediatric population. Our objective was to determine the characteristics and prevalence of CAKUT in our setting, while identifying the factors associated with the occurrence of renal damage.

Materials and methods. A retrospective, descriptive, analytical, cross-sectional study of patients seen in the Pediatric Nephrology Department of a third-level hospital from January 1 to December 31, 2018 was carried out. Epidemiological, clinical, and analytical variables were assessed, and potential risk factors associated with CRD were searched for.

Results. The study involved 685 patients with 827 kidney units affected by CAKUT with a mean age of 9.98 ± 5.12 years. 62.2% were male, and the mean follow-up period after diagnosis was 9.95 ± 5.09 years. 58.8% were non-obstructive dilations, followed by renal dysplasia, obstructive dilations, and number and position abnormalities. The most frequent malformation was vesicoureteral reflux (VUR). The most commonly affected side was the left (47.5%). 55% of the diagnoses were prenatal. 172 patients underwent surgery. The initially chosen treatment for VUR was endourolological. Overall re-intervention rate was 20%. Of the total number of patients, glomerular filtration rate was analyzed in 383, 95 (24.8%) of whom had CRD (86% in stage 2). Male sex, bilaterality, and proteinuria were risk factors associated with CRD.

Conclusions. Knowledge of the epidemiological and clinical characteristics of children with CAKUT and the factors associated with CRD helps to individualize the clinical follow-up of these patients, thus customizing diagnostic tests and healthcare resources.

KEY WORDS: CAKUT; Glomerular filtration rate; Chronic renal disease (CRD).

DOI: 10.54847/cp.2022.04.06

Correspondencia: Dra. María Rosa Ibarra Rodríguez

E-mail: rosa_ir90@hotmail.com

Recibido: Enero 2022

Aceptado: Julio 2022

INTRODUCCIÓN

Las anomalías nefrourológicas congénitas se conocen en la literatura internacional como CAKUT (*Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*). Presentan una alta prevalencia y constituyen la causa más frecuente de ERC en la infancia

(papel determinante en el 30-50% de los casos)⁽¹⁾. Se dan en 0,3-1,3 por cada 1.000 recién nacidos vivos⁽²⁾.

Su etiología es multifactorial en la mayoría de los casos. Se han descrito factores genéticos (10% aprox.), maternos, mecánicos y ambientales⁽²⁾. Entre los genes involucrados destacan *HNF1β* y *PAX2*.

Se incluyen como CAKUT un gran número de entidades ocasionadas por el **anormal desarrollo embriológico del aparato urinario**. La interacción inadecuada entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico puede dar lugar a riñones displásicos si el contacto es escaso, y a estenosis de la unión pieloureteral si la unión es hipoplásica. También puede ocasionar alteraciones en la forma, tamaño y posición del parénquima renal⁽³⁾. Pueden darse de forma aislada o en el contexto de un cuadro sindrómico. Las más frecuentes son aquellas que cursan con dilatación de la vía urinaria.

La ecografía prenatal (a partir de la semana 20) ha permitido su diagnóstico precoz y la valoración pronóstica⁽⁴⁾. Otras pruebas de imagen son la cistografía miccional (en sospecha de reflujo vesicoureteral o RVU) y pruebas de medicina nuclear: gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) Tc^{99m} (patrón oro para el diagnóstico de daño renal) y el renograma diurético MAG3 Tc^{99m} (si se sospecha obstrucción).

La supervivencia renal varía notablemente dependiendo de la causa y la presencia de factores de riesgo de progresión del daño renal.

El objetivo principal de nuestro estudio es conocer las características y la prevalencia de CAKUT en nuestro medio, identificando los factores de riesgo asociados a la aparición de ERC en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico. Se incluyeron los pacientes con CAKUT atendidos en la consulta de Nefrología Pediátrica de un hospital de tercer nivel del 1 de enero al 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron aquellos con enfermedad quística y el complejo nefronoptosis, ya que requieren un planteamiento diagnóstico y terapéutico claramente diferenciado. Se consideró el doble sistema pieloureteral aislado como una variante de la normalidad.

Se registraron variables demográficas, analíticas y clínicas y se definieron siete grupos diagnósticos que se expondrán en el apartado de resultados (Tabla I). Solo se registraron los datos de la visita clínica que contenía la información más completa de las variables a estudio.

En cuanto al tratamiento, se consideró tratamiento conservador: medidas del hábito miccional e intestinal, recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico, la profilaxis antibiótica, tratamiento antiproteinúrico o cualquier otro tratamiento médico para la ERC. Se consideró tratamiento quirúrgico a cualquier cirugía convencional o endoscópica del aparato urinario.

Se consideraron factores de riesgo asociados a padecer daño renal: el antecedente de bajo peso al nacer, prematuridad,

Tabla I. Distribución de las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario.

Patologías	Prevalencia en valores absolutos (% sobre el total de malformaciones)
1. Dilatación obstructiva	74 (8,9%)
• EPU	54 (6,5%)
• EVU	13 (1,5%)
• VUP	7 (0,8%)
2. Dilatación no obstructiva	487 (58,8%)
• RVU	320 (38,7%)
• Megauréter primario	23 (2,8%)
• Ectasia	
- Simple	17 (2,1%)
- Hidronefrosis	108 (13,1)
- Ureterocele	19 (2,3%)
3. Displasias	89 (10,6%)
• Displasia renal multiquistica	69 (8,3%)
• Otros: displasia renal	20 (2,4%)
4. Anomalías de número	70 (8,5%)
• Agenesia	66 (8%)
• Riñones supernumerarios	4 (0,5%)
5. Anomalías de tamaño: hipoplasias	27 (3,3%)
6. Anomalías de posición	66 (7,9%)
• Ectopia	33 (4%)
• Riñón en herradura	25 (3%)
• Malrotaciones	7 (0,8%)
• Otros: ptosis	1 (0,1%)
7. Otros	14 (1,7%)

EPU: estenosis pieloureteral; EVU: estenosis vesicoureteral; VUP: válvulas de uretra posterior; RVU: reflujo vesicoureteral.

malformación en ambas unidades renales (CAKUT bilateral) y la obesidad. El peso al nacimiento y la prematuridad se definieron según las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerándose así recién nacido prematuro a aquel que nació antes de completar la semana 37 de gestación y recién nacido de bajo peso (RNBP) a aquel que presentó un peso al nacimiento menor a 2.500 gramos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la aplicación Endocrinoped (gráficas de referencia de España 2010), expresándose en kg/m² y comparándose con estándares normales de niños de su edad mediante percentiles y desviación estándar (DE). Se definió obesidad cuando el IMC presentó un percentil >95.

El filtrado glomerular (FG) se estimó mediante la fórmula de Schwartz modificada (2009): **FG (ml/min/1,73 m²) = Longitud o talla (cm) × Constante K/Creatinina en suero** (K de 0,45 en <1 año, 0,413 en >1 año). Se consideró ERC un estadio >G1 (según la clasificación KDIGO 2012)⁽⁵⁾ (Tabla II).

Se consideraron factores de progresión de daño renal: presencia de proteinuria, hipertensión arterial (HTA), nefropatía cicatricial y antecedente de infección urinaria (ITU). La proteinuria se cuantificó como cociente proteínas/creatinina con-

Tabla II. Clasificación KDIGO 2012. Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²).

G1	Normal o elevado	FG ≥ 90
G2	Ligeramente disminuido	FG = 60-89
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	FG = 45-59
G3b	Moderada a gravemente disminuido	FG = 30-44
G5	Fallo renal	FG < 15

Fuente: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017; 7: 1-59.*

siderándose positiva >0,2 mg/mg en niños >2 años, y 0,4 mg/mg en niños <2 años. La presión arterial (PA) se midió durante la visita clínica con un aparato oscilométrico automatizado según métodos estandarizados según las Guías Europeas de 2016⁽⁶⁾. Se consideró HTA (hipertensión arterial), PAS (presión arterial sistólica) y/o PAD (diastólica) ≥ percentil 95.

Se valoró la existencia de cicatrices renales en aquellos pacientes a los que se les había realizado gammagrafía renal o renograma diurético. Se utilizó la clasificación de Goldraich⁽⁷⁾ del daño renal en la gammagrafía renal definiendo como nefropatía cicatricial la presencia de cicatrices renales de cualquier tipo.

Se consideró como antecedente de infección urinaria el haber padecido alguna infección urinaria febril según lo registrado en la historia clínica del paciente.

Para el estudio de prevalencia de ERC solo se consideró el grupo de pacientes en los que disponíamos de una determinación de creatinina en suero y en los que era posible la estimación del FG. En este grupo se realizó una comparación de variables según la presencia o no de ERC.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se asumió la normalidad de las variables por el tamaño muestral y se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Las diferencias de las variables independientes continuas se analizaron utilizando la prueba *t* de Student y ANOVA para las continuas y cualitativas no dicotómicas. Las proporciones en los datos categóricos entre los grupos se analizaron con la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas. Cuando la frecuencia esperada (FE) era <5 se realizó prueba exacta de Fisher. Se calculó la *odds ratio* para cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas.

RESULTADOS

De un total de 2.717 citas, se identificaron CAKUT en 827 unidades renales de 685 pacientes. La edad osciló entre 3 meses y 19,91 años, con una media de $9,98 \pm 5,12$ años. El 62,2% fueron varones y el seguimiento medio desde el diagnóstico fue de $9,95 \pm 5,09$ años.

El grupo más numeroso fueron las dilataciones no obstructivas (58,8% de los casos), seguido por el de displasia renal, dilataciones obstructivas y anomalías de número y posición (Tabla I). Dentro de las dilataciones no obstructivas, la malformación más frecuente fue el RVU, presente en casi el 40% de los pacientes. Ciento cuarenta y dos pacientes tuvieron más de una malformación nefrourológica, siendo las anomalías de posición las que con más frecuencia aparecieron asociadas a otras malformaciones (31,6%), seguidas por las displasias renales (21,9%) y las dilataciones no obstructivas (21,7%). Con menos frecuencia se asociaron a otras anomalías las dilataciones obstructivas (17,6%) y las anomalías de tamaño (13,6%) y número (13%) ($p < 0,05$).

El lado afectado con más frecuencia fue el izquierdo, con un 47,5%, seguido del derecho, un 32,3%, siendo bilateral en un 19,3%.

En 29 casos (4,2%) los pacientes presentaron algún síndrome polimalformativo específico o alteración genética. Existió un síndrome específico identificable clínica o genéticamente en 24 pacientes (algunos son cromosopatías) y 5 alteraciones genéticas. Siete de ellos fueron niñas con riñón único con síndrome de OHVIRA, 3 síndrome renal coloboma, 2 síndrome de Turner con riñón en herradura y 2 síndrome de Down.

Dentro de las patologías asociadas encontramos que las más frecuentes fueron las malformaciones neurológicas (57 casos), seguidas de las digestivas (32 casos). El 35% de los pacientes presentaron antecedentes familiares (AF) nefrourológicos ($p = 0,4$).

En el conjunto de pacientes el diagnóstico se estableció de media a los $13,79 \pm 30,19$ meses (IC 11,51-16,07), con un 55% de diagnósticos prenatales, un 27,2% en el primer año de vida, un 10,4% en edad preescolar y un 8,2% en niños mayores de 5 años. Hubo diferencias significativas en la edad de diagnóstico en función de la patología de base, siendo más precoz en las patologías obstructivas y en las displasias y más tardío en las alteraciones de número (Fig. 1). Excluido el de carácter prenatal, el motivo del diagnóstico fue el estudio de una infección del tracto urinario (26,7%) o un hallazgo incidental (11,8% de los casos). En las dilataciones no obstructivas, el estudio de infección llevó al diagnóstico de CAKUT en el 85,2% de los casos, siendo en el resto de categorías diagnósticas, un hallazgo incidental ($p < 0,001$).

Se realizó una primera intervención quirúrgica a 172 pacientes. Las patologías obstructivas precisaron cirugía en el 92,6% de los casos, frente al 23,3% de los casos de dilataciones no obstructivas, el 15,7% de las anomalías de posición, el 10,9% de las displasias, el 2,9% de los pacientes con anomalías numéricas o el 0% de las de tamaño ($p < 0,001$).

En cuanto a las uropatías obstructivas se intervinieron 47 casos de estenosis pieloureteral (EPU), en el 51% se realizó dilatación endoscópica, se realizaron 17 pieloplastias, 3 derivaciones y 3 nefrectomías (no se recogió la técnica quirúrgica en uno de los casos). Se intervinieron 9 estenosis vesicourete-

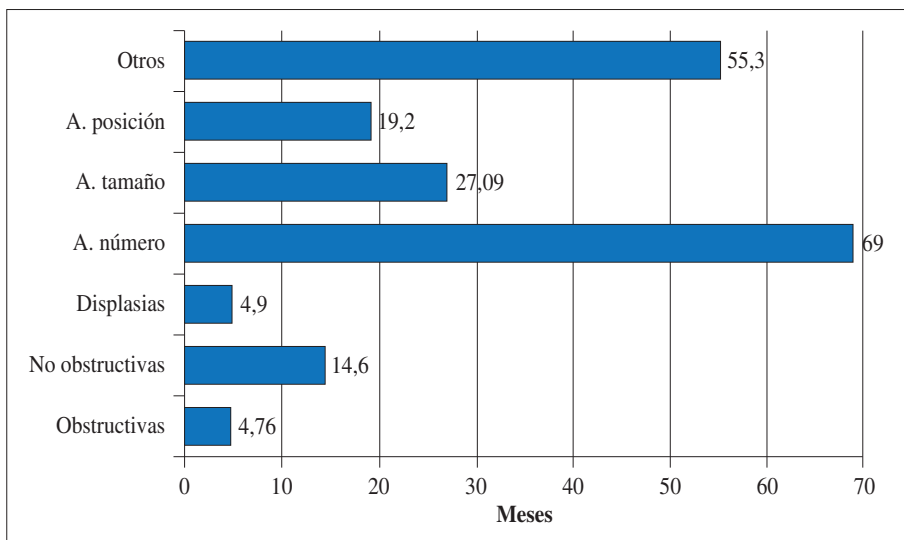


Figura 1. Edad diagnóstica de las CAKUT en función de la etiología.

Tabla III. Pesos al nacimiento y prevalencia de neonatos de bajo peso y pretérmino en cada grupo etiológico.

	Peso al nacimiento en gramos (media ± DE)*	Prevalencia (% relativo al número de pacientes en cada grupo)	
		RNBP**	RNPT***
Obstrucción	3.380,88 ± 437,372	1,7%	7,9%
Dilatación no obstructiva	3.175,69 ± 553,533	8,6%	10,6%
Displasia	3.332,54 ± 624,439	10,1%	5,7%
Alteraciones número	2.986,05 ± 667,484	14,5%	10,9%
Alteraciones tamaño	2.755,24 ± 864,712	33,2%	27,3%
Alteraciones de posición	2.967,40 ± 567,221	12%	18,9%

RNBP: recién nacido de bajo peso; RNPT: recién nacido pretérmino; *p < 0,001 para ANOVA; **p = 0,001 para Chi²; ***p = 0,007 para Chi².

rales (EVU), 7 mediante dilatación endoscópica, un reimplante ureteral y una derivación. Se intervinieron 6 casos de válvulas de uretra posterior (VUP).

En cuanto al RVU, el 86% de los pacientes recibió tratamiento endourológico (inyección ureteral de Deflux® en 25 pacientes, de Macroplastique® en 20 y 9 sin especificar). Eran RVU de alto grado el 51%, de grado medio el 25% y de grado bajo el 9%. En 9 casos se realizó reimplante ureteral como primera técnica quirúrgica.

Se realizó algún tipo de derivación quirúrgica en 11 casos, en 6 de ellos por uropatías complejas que asociaban más de una patología obstructiva y 18 nefrectomías por anulación funcional del riñón asociada en 10 casos a RVU de alto grado, 4 EPU y 4 casos de displasia renal multiquística.

Excluidos aquellos con una segunda lesión que precisase cirugía, se llevaron a cabo 25 reintervenciones, lo que supone una tasa de reintervención global del 20,5%, con diferencias significativas en cuanto cada una de las técnicas (p < 0,001), desde el 36% del tratamiento endoscópico del RVU con Deflux® y Macroplastique®, al 6,6% de las pieloplastias, con cifras del 25% para las dilataciones endoscópicas y del 11,7% para los reimplantes. De los pacientes con RVU en los que

fracasó el tratamiento inicial con Deflux® y Macroplastique®, el 73% eran RVU de alto grado.

En cuanto a los factores relacionados con el daño renal comentados, observamos que el peso al nacimiento osciló entre 925 y 5.090 g, con una media de 3.157,23 g ± 597,26. Un total de 63 pacientes tuvieron bajo peso al nacimiento (9,2%), con un total de 68 recién nacidos pretérmino (9,9% de los casos). Hubo diferencias significativas en función de la patología de base, tanto en el peso al nacimiento como en las frecuencias relativas de bajo peso al nacer y prematuridad, que fueron más elevadas en los pacientes con anomalías en el número, tamaño y posición renal (Tabla III).

La afectación fue bilateral en un 19,3% de los pacientes, como se ha comentado anteriormente.

Hubo una incidencia de obesidad del 9,2% en el total de la serie, con diferencias significativas en función de las distintas patologías (p = 0,004), siendo más frecuente en el grupo de pacientes con displasia renal (21,9%), seguido por el de patologías obstructivas (12,1%), anomalías de número y posición (11,7 y 10,5%, respectivamente), y menos frecuente en pacientes con nefrouropatías no obstructivas (5,9%) y con anomalías del tamaño renal (4,5%).

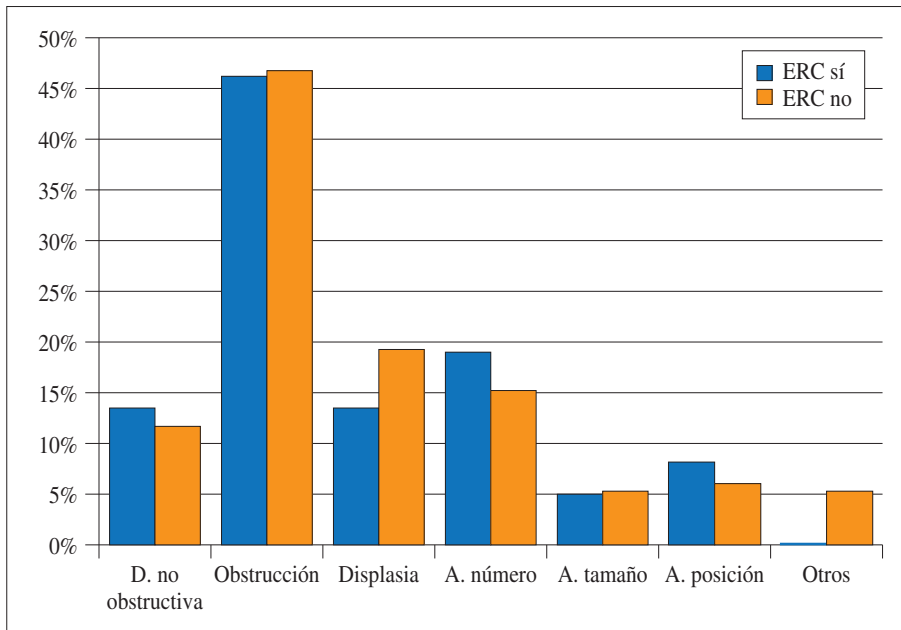


Figura 2. Distribución de las patologías de base en función del desarrollo o no de enfermedad renal crónica (ERC).

El 85,3% de los pacientes mantuvieron una PA normal en el seguimiento, con un 7,7% de casos de presión normal/alta y un 7% de pacientes con hipertensión arterial. Un 0,7% de todos los pacientes (5 casos) precisaron tratamiento con IECA o ARA-2. No hubo diferencias en la incidencia de HTA entre los grupos de patologías estudiados, pero sí en el tiempo de evolución de la enfermedad, que fue significativamente superior en el grupo de pacientes sin HTA ($10,3 \pm 9,9$ meses [IC 9,9-10,7] vs. $5,1 \pm 5$ meses [IC 3,-6,5]; $p < 0,001$).

En el 71,7% de los pacientes se realizó una prueba de imagen/función con isótopos (67% gammagrafía renal con DMSA Tc^{99m} y 4,7% renograma diurético MAG3 Tc^{99m}). Desarrollaron cicatrices renales un 22,3%, siendo la frecuencia relativa mucho más elevada en los pacientes con dilataciones no obstructivas de la vía urinaria. Atendiendo a la clasificación de Goldraich⁽⁷⁾, obtuvimos en nuestra muestra un 37,3% de nefropatía cicatricial tipo I, seguido de un 35,9% de tipo II, un 26,1% de tipo III y un 0,7% de tipo IV.

Para analizar la evolución a ERC, del total de los 685 pacientes que constituyeron el grupo de estudio, se seleccionaron aquellos que tenían al menos una determinación de creatinina en sangre que permitiese el cálculo del FG por la fórmula de Schwartz modificada. Se incluyeron así 383 pacientes, de los cuales 95 (24,8%) tenían ERC, 82 (86%) en estadio 2, 11 en estadio 3 y 2 en estadio 4. La proporción de varones fue del 77,9%, pudiendo considerarse el sexo masculino como un factor de riesgo en esta serie (OR: 2,4; IC: 1,4-4,1). Aunque no hubo diferencias en la edad de diagnóstico entre los pacientes con y sin ERC (edad media de $1,6 \pm 3,1$ en pacientes con ERC y de $1,1 \pm 2,5$ años en pacientes sin ERC), los pacientes con ERC fueron significativamente mayores y, consecuentemente, tenían más tiempo de evolución (tiempo de evolución de $13,7 \pm 4,6$ años en los pacientes con ERC y

de $10,4 \pm 4,6$ años en el grupo sin ERC; $p < 0,01$). No hubo diferencias en la distribución de las patologías de base en función del desarrollo o no de ERC (Fig. 2).

Tampoco hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con diagnóstico prenatal, que fue del 52,6% para los pacientes con ERC y del 62,5% para los pacientes sin ERC ($p = 0,09$), ni puede considerarse el diagnóstico intraútero como un factor protector (OR: 0,67; IC: 0,42-1,06). Igualmente, la presencia de antecedentes familiares de enfermedad nefrourológica, que estaban presentes en el 29% de los pacientes con ERC y en el 36% de los pacientes con función renal normal ($p = 1,21$), no fue un factor de riesgo para ERC (OR: 0,7; IC: 0,4-1,2).

La presencia de al menos alguno de los factores de riesgo analizados, prematuridad, bajo peso al nacimiento, obesidad y bilateralidad de las lesiones renales, tomados como conjunto, fue más frecuente en los pacientes con ERC, pero esta asociación no fue significativa. Igualmente, al individualizarlos, aunque la prematuridad y el bajo peso al nacimiento fueron más frecuentes en los pacientes con ERC y, sorprendentemente la obesidad lo fue más en los pacientes sin ERC, ninguna de estas diferencias fue significativa. Por el contrario, la bilateralidad sí fue significativamente más frecuente en los pacientes que desarrollaron ERC, pudiendo considerarse como un factor de riesgo.

Con respecto a otros factores que podrían influir en la progresión de la enfermedad se analizaron otros marcadores de daño renal real o potencial, como la presencia de infecciones de orina, HTA, proteinuria, cicatrices e intervenciones quirúrgicas sobre el riñón y/o las vías urinarias. Mientras que las infecciones y las cicatrices fueron más frecuentes en pacientes sin ERC, la tensión arterial alta lo fue en pacientes con ERC; sin embargo, ninguna de estas asociaciones fue

Tabla IV. Análisis de los factores de riesgo estudiados para ERC.

	ERC				
Prematuridad	14,3%	13,1%	0,33	1,4	0,7-2,9
Bajo peso al nacimiento	11,6%	10,5%	0,8	1,1	0,5-2,5
Sexo masculino	77,9%	60,2%	<0,05	2,4	1,4-4,1
Obesidad	7,4%	13,1%	0,14	0,5	0,2-1,2
Bilateralidad	25,3%	15,6%	<0,05	1,8	1,1-2,2
Algún factor de riesgo	38,9%	34,1%	0,38	1,2	0,8-1,9
Otros marcadores de daño renal como factores de riesgo para ERC					
Infecciones	30,5	37,5	0,13	0,7	0,4-1,2
Hipertensión	15,3	12,8	0,34	0,8	0,5-1,5
Proteinuria	16,3	5	<0,001	4,6	2,1-10,5
Cicatrices renales	20	277,4	0,09	0,7	0,4-1,2
Cirugía	33,7	28,5	0,2	1,3	0,8-2,1

ERC: enfermedad renal crónica.

significativa. Contrariamente, la presencia de proteinuria se asoció significativamente con ERC, pudiendo considerarse un factor de riesgo asociado a la ERC. Estos resultados se resumen en la tabla IV.

DISCUSIÓN

Las CAKUT son muy prevalentes, y suponen del 20 al 30% de las malformaciones detectadas prenatalmente. Además, son la causa más frecuente de ERC en niños, suponiendo entre un 40-50% de los que precisan terapia renal sustitutiva en todo el mundo⁽⁴⁾. Son un grupo heterogéneo y difícilmente encasillable de patologías que presenta una gran variabilidad clínica que va desde casos asintomáticos hasta casos incompatibles con la vida. Resulta, por tanto, interesante, conocer las características clínicas y epidemiológicas de los niños con CAKUT en nuestro medio así como la prevalencia de ERC y las características diferenciadoras en aquellos niños que presentan daño renal.

Debido a su alta prevalencia son un motivo frecuente de consulta en atención especializada requiriendo un seguimiento clínico periódico, especialmente aquellos con mayor riesgo de desarrollar daño renal, los que presentan infecciones urinarias o los que pueden precisar tratamiento quirúrgico.

El elevado número de pacientes del estudio pone de manifiesto la frecuencia y gran relevancia de esta patología en nuestro medio. El seguimiento se prolonga hasta alcanzar la edad adulta, especialmente en los casos con riesgo de daño renal y los que tienen ERC. Así, la edad media y el tiempo de seguimiento de los niños del estudio fueron cercanos a los diez años, llegando a un máximo de edad de 19 años.

Las CAKUT fueron más frecuentes en varones (62%), hecho que coincide con algún estudio realizado⁽¹⁾, a pesar de haberse publicado pocos datos epidemiológicos hasta la fecha.

La malformación más frecuente fue la dilatación no obstructiva, resultado que concuerda con otras series⁽⁸⁾. Según los protocolos clínicos, tras la confirmación posnatal de la dilatación urinaria de grado moderado o grave, se realiza la cistografía miccional, diagnosticándose RVU, que fue la patología más frecuente de este grupo diagnóstico y del total de la serie llegando a las dos terceras partes del total. Casi la mitad de los RVU fueron de alto grado, es decir, reflujos que ocasionaron dilatación de la vía urinaria, posiblemente debido a que, en su mayoría, el diagnóstico partía de una hidronefrosis.

El 20% de los pacientes asociaron más de una malformación nefrourológica. Fundamentalmente las ectopias renales y el riñón en herradura clasificadas en las anomalías de posición, así como las displasias renales. La frecuente asociación con otras malformaciones, en nuestra serie con RVU e hidronefrosis, hace recomendable el estudio mediante cistografía en este tipo de malformaciones. Además, se asocian a otras anomalías congénitas no renales en el 30% de los casos⁽⁹⁾, y la asociación de CAKUT y anomalías no renales están presentes en más de 200 síndromes. En nuestra serie, el porcentaje de asociación con otras malformaciones alcanzó el 29%, pero solo se identificó un síndrome específico o mutación genética en el 5% de los pacientes, porcentaje muy inferior a lo reportado en la literatura, probablemente debido a que no realizamos el estudio rutinario de mutaciones en el panel de genes asociados a CAKUT, reservando el estudio genético molecular para aquellos casos con una sospecha clínica específica. El 35% de los pacientes tenían algún AF de enfermedad nefrourológica (20-50% en la literatura)⁽¹⁰⁾. Estos datos ponen de manifiesto la probable intervención de factores genéticos y epigenéticos⁽⁴⁾.

Las mejoras en la ecografía prenatal y su uso sistemático han contribuido a la detección precoz de las CAKUT que en su mayor parte son diagnosticadas prenatalmente (55% de los casos de nuestra serie), o en el primer año de vida (27% de nuestros pacientes)⁽¹¹⁾. El diagnóstico prenatal fue más fre-

cuenta en las dilataciones obstructivas y en las displasias –en su mayoría displasia renal multiquistica– respecto a las anomalías de número, resaltando así la sensibilidad de la ecografía prenatal para valorar la hidronefrosis y los quistes renales⁽²⁾.

El porcentaje de CAKUT izquierda fue más prevalente, llegando casi a la mitad de los casos, y hasta en el 19,3% de los casos la afectación fue bilateral (siendo esta bilateralidad uno de los marcadores más importantes del pronóstico de la función renal)⁽²⁾.

Las posibilidades de tratamiento incluyen, en general, la interrupción del embarazo (en agenesia renal bilateral), la cirugía fetal (en obstrucciones graves), tratamiento conservador (del que se benefician la mayoría) y tratamiento quirúrgico (en patologías obstructivas).

En nuestra serie se intervinieron inicialmente un total de 172 pacientes, lo que supone un 25% del total. La patología que precisó con más frecuencia cirugía fue la obstructiva donde la práctica totalidad de los casos se sometieron a una intervención quirúrgica. Dado que la patología obstructiva puede ocasionar un daño renal irreversible que empeore el pronóstico renal de estos pacientes, es prioritario su tratamiento quirúrgico precoz.

Las CAKUT representan la causa porcentualmente más importante de ERC en todas las series pediátricas⁽¹²⁾. En series europeas y norteamericanas observamos que el porcentaje de enfermedad renal crónica debida a CAKUT se sitúa entre el 48 y el 59%⁽³⁾. Este porcentaje es del 56% en los pacientes desde el estadio 2 al 4 en España, según datos ofrecidos por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con ERC fue del 24,8%, sin embargo, este está sesgado debido a que no en todos los pacientes del estudio fue posible la medición del FG.

En nuestro estudio, también estudiamos la prevalencia de algunos factores de riesgo de daño renal, como la prematuridad y el bajo peso al nacer. Estas condiciones determinan una dotación nefrónica inferior y, por tanto, un riesgo aumentado de desencadenar el mecanismo compensador de la hiperfiltración que a la larga ocasiona proteinuria, HTA, esclerosis glomerular y progresión a ERC. La frecuencia de estas patologías era significativamente superior en los pacientes con anomalías en el número, tamaño y posición renal, tal y como se describe en una de las pocas series publicadas sobre este aspecto, y que postula que esta asociación pudiera tener su base en la alteración de genes que afectan conjuntamente al desarrollo y crecimiento de los riñones y otros órganos⁽¹³⁾.

La prevalencia de la obesidad en nuestra cohorte es muy inferior a la de los niños de nuestra comunidad, donde llega hasta el 30%.

La presencia de PA normal-alta e HTA alcanzó el 14%, similar a la reportada en la población pediátrica sin que encontrásemos diferencias entre las diferentes malformaciones. Cabe pensar que la HTA se asocie con el daño renal y no con el tipo de CAKUT.

Muchas de las CAKUT, especialmente la dilatación no obstructiva de la vía urinaria, son transitorias y tienen una evolución favorable hacia la resolución. Sin embargo, algu-

nas de ellas requieren tratamiento quirúrgico para preservar la función renal. Las pruebas diagnósticas y el seguimiento clínico de estos niños tienen como objetivo reconocer los que se beneficiarán de dicho tratamiento, evitando la iatrogenia en aquellos que tendrán una evolución favorable.

El seguimiento alcanzó la edad adulta en algunos casos, como hemos comentado, lo que nos permite conocer mejor la evolución natural de la enfermedad y la aparición de ERC tardía.

Debemos reseñar que nuestro centro no dispone de programa de tratamiento renal sustitutivo crónico, por lo que los pacientes que desarrollan una ERC terminal son trasladados para continuar el seguimiento en un centro de referencia para diálisis y trasplante. Esta peculiar característica debe ser tenida en cuenta en el estudio de los pacientes con daño renal, puesto que aquellos que han progresado a estadios avanzados no son asistidos de forma programada en la consulta. Esto supone una limitación de nuestro estudio, que solo incluye aquellos pacientes con ERC en estadios 2 al 4 de las guías KDIGO 2012⁽⁵⁾.

Comparamos los pacientes con CAKUT y ERC con aquellos con FG normal. En los 383 (56%) pacientes analizados (con determinación de FG), encontramos un porcentaje de varones similar, pero con edad media y tiempo de seguimiento significativamente superior al conjunto de la muestra debido posiblemente al sesgo de selección. La proporción de los diagnósticos etiológicos en este grupo de pacientes siguió un patrón parecido al del total de la muestra, con la dilatación no obstructiva de las vías urinarias como la patología más frecuente seguida de la displasia renal.

Una cuarta parte tenían ERC (14% del total de los niños con CAKUT), y en su mayoría se clasificaron en estadio 2. Los estadios iniciales de ERC son los más prevalentes en la población pediátrica por CAKUT, como muestran los datos del reporte anual del registro español. Las características clínicas y epidemiológicas de los niños con ERC fueron similares a los que su FG era normal. El sexo masculino duplicaba el riesgo de padecer ERC a diferencia de otros factores analizados como la prematuridad, bajo peso al nacimiento u obesidad, ITU, HTA, cicatrices e intervenciones quirúrgicas.

La proteinuria resultó ser el único factor de riesgo modificable asociado a la ERC de nuestra serie, por lo que es esencial su tratamiento en estos pacientes. Es un factor reconocido como consecuencia del daño renal por el mecanismo de la hiperfiltración, al mismo tiempo que es un factor de progresión renal.

El conocimiento de las características de los niños con ERC y los factores de riesgo asociados ayudan en la práctica clínica a reconocer pacientes o situaciones de riesgo, y adecuar su tratamiento y seguimiento clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramayani OR, Ritarwan OR, Ritarwan K, Eyaner PC, Siregar R, Ramayati R. Renal survival analysis of CAKUT and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Pediatr Res.* 2017; 21(4): 691-5.

2. Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez FA. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: 225-397.
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 363-78.
4. Madariaga Domínguez L. Anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria (CAKUT). En: *Patología renal del recién nacido y del equilibrio hídrico 2021*. Continuum 2021. [en línea]. Disponible en: <http://continuum.aeped.es> [Consultado: 25 de abril de 2022].
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017; 7: 1-59.
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34(10): 1887-920.
7. Escribano J, Espino M. Reflujo vesicoureteral primario o congénito. En: AENP (ed.). *Manual práctico de Nefrología Pediátrica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 219-25.
8. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. EU-ROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet*. 2005; 48: 131-44.
9. Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). UpToDate. [en línea]. Disponible en: <https://www.uptodate.com> [Consultado: 2 de septiembre de 2019].
10. Gómez Farpón A, Granell Suárez C, Gutiérrez Segura C. Malformaciones nefrourológicas *Pediatr Integral*. 2017; 21(8): 498-510.
11. Ortiz R, Parente A, Pérez-Egido L, Burgos L, Angulo JM. Long-term outcomes in primary obstructive megaureter treated by endoscopic balloon dilation. Experience after 100 cases. *Front Pediatr*. 2018; 6: 275.
12. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(6): 442.e1-5
13. Janchevska A, Gucev Z, Tasevska-Rmus L, Tasic V. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children born small for gestational age. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2017; 38(1): 53-7.