

**24**  
VIDEOS

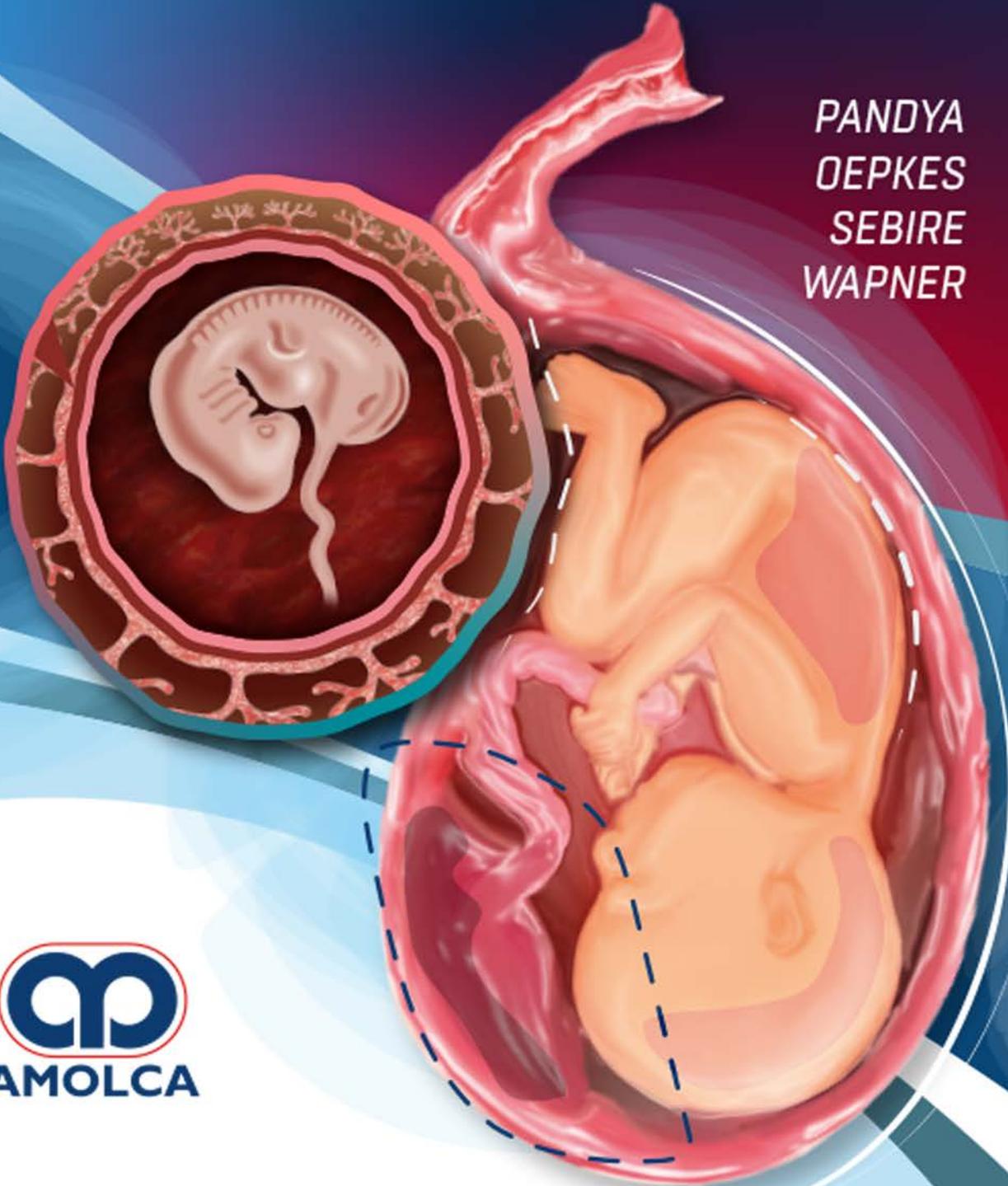
 **Biblioteca digital**

Incluye **e-Book** y **24 VIDEOS**

# *Medicina Fetal*

## *Fundamentos y Práctica Clínica*

PANDYA  
DEPKES  
SEBIRE  
WAPNER

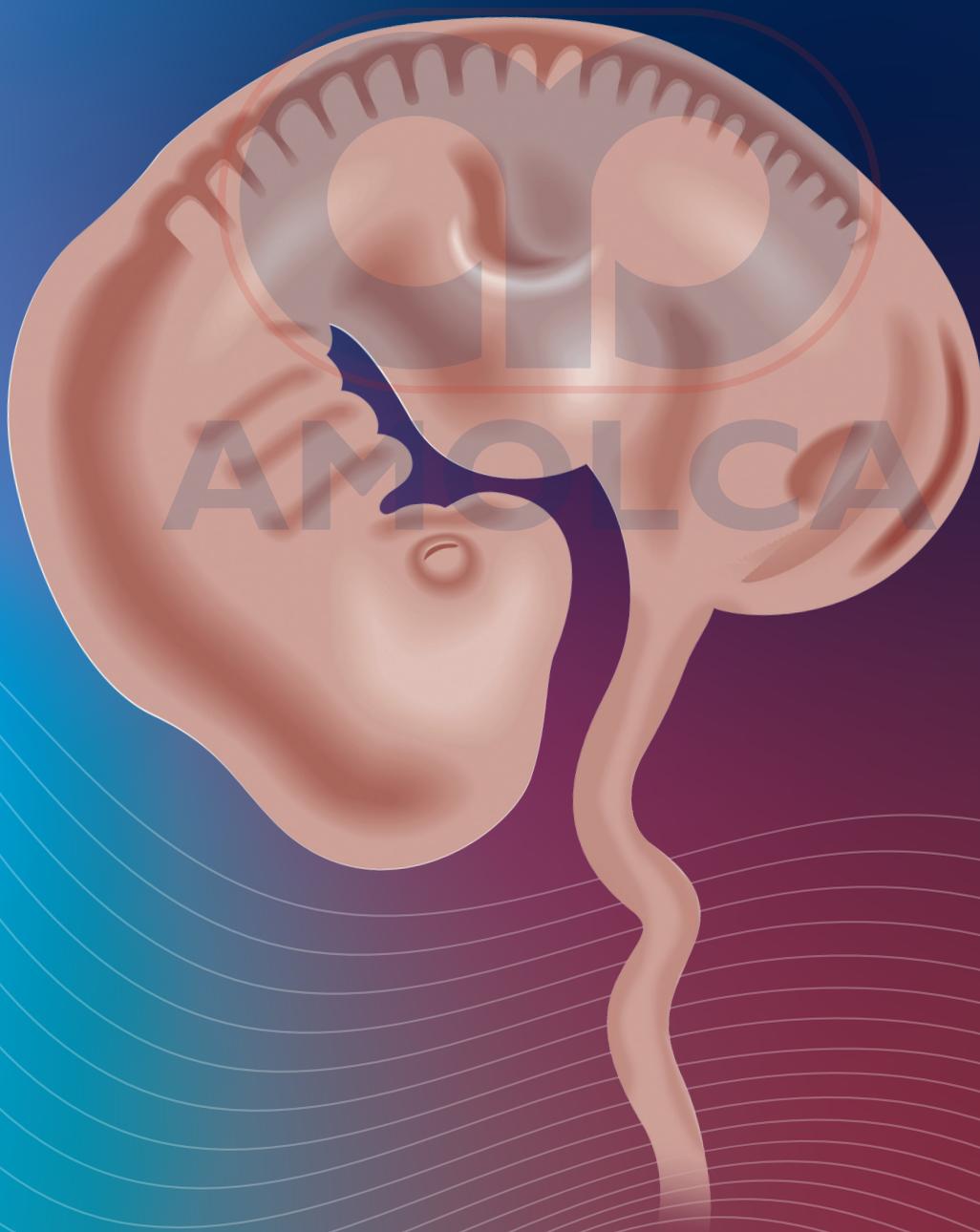


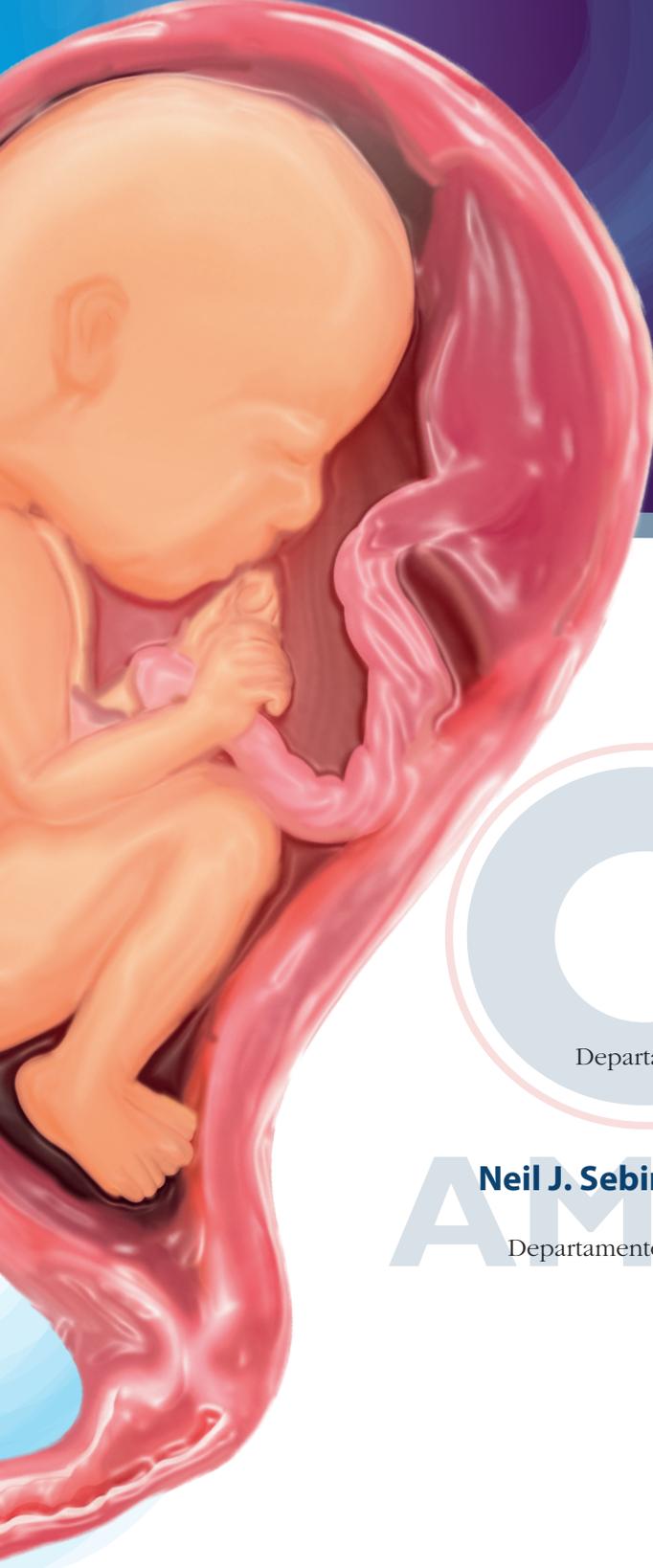
  
**AMOLCA**

# *Medicina Fetal*

## *Fundamentos y Práctica Clínica*

3ª EDICIÓN





# **Medicina Fetal**

## *Fundamentos y Práctica Clínica*

3<sup>a</sup> EDICIÓN

**Pranav P. Pandya, BSc, MBBS, MD, FRCOG**

Consultor y Director de la Unidad de Medicina Fetal  
Hospitales del Colegio Universitario de Londres  
Londres, Inglaterra, Reino Unido

**Dick Oepkes, MD, PhD, FRCOG**

Profesor de Obstetricia y Terapia Fetal  
Departamento de Obstetricia del Centro Médico Universitario de Leiden  
Leiden, Países Bajos

**Neil J. Sebire, MBBS, BCLinSci, MD, FRCOG, FRCPath, FFCI**

Profesor de Patología Pediátrica y del Desarrollo  
Departamento de Histopatología del Hospital Great Ormond Street de Londres  
Londres, Inglaterra, Reino Unido

**Ronald J. Wapner, MD**

Profesor Obstetricia y Ginecología  
Vicepresidente de Investigación  
Director de Genética Reproductiva  
Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia  
Nueva York, Nueva York, EUA

2023

  
**AMOLCA**

# Contenido de videos

- 9.1 «Hiperinflación» placentaria**  
Neil J. Sebire y John C. Kingdom
- 9.2 Vasa previa**  
Neil J. Sebire y John C. Kingdom
- 9.3 Corioangioma**  
Neil J. Sebire y John C. Kingdom
- 19.1 Corazón fetal normal a las 11 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 19.2 Acrania a las 11 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 19.3 Encefalocele occipital con herniación del tronco encefálico a las 12 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 19.4 Holoprosencefalia alobar en feto con trisomía 13 a las 12 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 19.5 Pregunta 4 en preguntas y respuestas**  
Frederick Ushakov
- 19.6 Exonfalos mayor (onfalocelo) con herniación del hígado e intestino a las 12 semanas de embarazo**  
Frederick Ushakov
- 19.7 Gastrosquisis a las 13 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 19.8 Megavejiga a las 12 semanas de gestación**  
Frederick Ushakov
- 23.1 Amniocentesis transplacentaria bajo visión directa y continua por ultrasonido**  
Anthony O. Odibo y Ganesh Acharya
- 23.2 Biopsia de vellosidades coriánicas vía transabdominal**  
Anthony O. Odibo y Ganesh Acharya
- 27.2 Embarazo afectado por  $\alpha$ 0-talasemia homocigota en el primer trimestre, mostrando cardiomegalia fetal**  
Kwok Yin Leung, Patrick Au y Mary Tang
- 29.1 Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico con foramen oval restrictivo a las 37 semanas de gestación**  
Christoph Wohlmuth y Helena M. Gardiner
- 29.2 Defecto del septum atrioventricular (vista del eje corto)**  
Christoph Wohlmuth y Helena M. Gardiner
- 31.1 Visualización por ultrasonido de la herniación hepática en una vista longitudinal del cuerpo fetal**  
Reproducido con autorización de UZ Leuven (Lovaina), Lovaina, Bélgica. Derechos de autor de UZ Leuven (Lovaina), Bélgica.
- 31.2 Posicionamiento fetoscópico de balón en la tráquea fetal**  
De van der Veecken y cols. Reproducido con autorización de UZ Leuven (Lovaina), Lovaina, Bélgica. Derechos de autor de UZ Leuven (Lovaina), Bélgica.
- 31.3 Punción del balón guiada por ultrasonido**  
De van der Veecken y cols. Reproducido con autorización de UZ Leuven (Lovaina), Lovaina, Bélgica. Derechos de autor de UZ Leuven (Lovaina), Bélgica.
- 31.4 Remoción perinatal del balón**  
Reproducido con autorización de UZ Leuven (Lovaina), Lovaina, Bélgica. Derechos de autor de UZ Leuven (Lovaina), Bélgica.
- 38.1 Cirugía fetal abierta para espina bífida abierta**  
Derechos de autor de UZ Leuven (Lovaina), Bélgica.
- 41.1 Sangrado del cordón umbilical hacia la cavidad amniótica después de muestreo de sangre fetal**  
Dian Winkelhorst y Dick Oepkes
- 46.1 Inyección transtorácica de la tráquea fetal de oveja guiada por ultrasonido en el segundo trimestre**  
Anna L. David
- 46.2 Inyección intragástrica guiada por ultrasonido en un feto de oveja durante el segundo trimestre**  
Anna L. David

# Contenido

Contenido de videos, v  
 Prólogo, viii  
 Prefacio, ix  
 Colaboradores,, x

## Sección 1 Desarrollo fetal temprano

---

- 1 **Conceptos iniciales y terminología, 2**  
Patricia Collins
- 2 **Mecanismos celulares y tejidos embrionarios, 6**  
Patricia Collins
- 3 **Estadificación de embriones en desarrollo y el plan del cuerpo embrionario, 23**  
Patricia Collins
- 4 **Teratología, 30**  
Sarah G. Obican y Anthony R. Scialli
- 5 **Fracaso temprano del embarazo, 38**  
Davor Jurkovic y Kuhan Rajah

## Sección 2 Placenta

---

- 6 **Inmunología de la implantación, 48**  
Ashley Moffett, Y. W. Loke y Andrew Sharkey
- 7 **Desarrollo de la placenta y su circulación, 55**  
Caroline E. Dunk, Berthold Huppertz y John C. Kingdom
- 8 **Función placentaria en el intercambio materno-fetal, 69**  
Colin Sibley y Mark Dilworth
- 9 **Patología placentaria e implicaciones para la medicina fetal, 78**  
Neil J. Sebire y John C. Kingdom

## Sección 3 Fisiología y patología fetal

---

- 10 **Desarrollo del corazón y del sistema cardiovascular con relación a las anomalías cardíacas, 88**  
Michael Ashworth

- 11 **Crecimiento y maduración pulmonar, 103**

Richard Harding, Annie R.A. McDougall y Stuart B. Hooper

- 12 **Desarrollo de los riñones y el tracto urinario con relación a las anomalías renales, 114**

Paul J.D. Winyard

- 13 **Examen *postmortem* perinatal, 121**

J. Ciaran Hutchinson, Susan C. Shelmerdine y Neil J. Sebire

## Sección 4 Epidemiología

---

- 14 **Métodos epidemiológicos y de investigación en medicina fetal, 132**

Cande V. Ananth y Alan T. Tita

## Sección 5 Ética

---

- 15 **Problemas éticos en medicina materno-fetal, 139**

Wybo J. Dondorp y Guido M. de Wert

## Sección 6 Despistaje y diagnóstico prenatal

---

- 16 **Fundamentos del despistaje, 149**

Joshua I. Rosenbloom y George A. Macones

- 17 **Transmisión de la información acerca del *screening* y el diagnóstico, 154**

Jenny Hewison, Louise D. Bryant y Jane Fisher

- 18 **Despistaje ecográfico y bioquímico para la aneuploidía fetal, 161**

Howard Cuckle y Ran Neiger

- 19 **Despistaje por ultrasonido de anomalías fetales en el primer trimestre, 176**

Caterina M. Bilardo y Fredrick Ushakov

- 20 **Evidencia en el despistaje ecográfico de rutina durante la detección de anomalías en el segundo y tercer trimestre, 194**

Yalda Afshar, Rashmi Rao, Anahit Martirosian y Lawrence D. Platt

**21 Despistaje no invasivo de trastornos citogenéticos (aneuploidías fetales incluyendo microdeleciones), 202**  
Karen Wou y Ronald J. Wapner

**22 Diagnóstico prenatal no invasivo en trastornos de gen único, 214**  
Melissa Hill y Lyn S. Chitty

**23 Procedimientos diagnósticos invasivos, 225**  
Anthony O. Odibo y Ganesh Acharya

**24 Diagnóstico prenatal de las alteraciones cromosómicas, 233**  
Colleen G. Bilancia, Mythily Ganapathi y Brynn Levy

**25 Avances en genética molecular incluida la secuenciación fetal, 247**  
Magdalena Walkiewicz e Ignatia B. Van den Veyver

**26 Despistaje ampliado de portadores, 254**  
Liran Hirsch y Yuval Yaron

**27 Despistaje prenatal de talasemias, 263**  
Kwok Yin Leung, Patrick Au y Mary Tang

## Sección 7 Diagnóstico y manejo de las malformaciones fetales

---

**28 Ultrasonografía del sistema nervioso central fetal, 275**  
Luc De Catte, Bart De Keersmaecker, Luc Joyeux y Michael Aertsen

**29 Corazón, 305**  
Christoph Wohlmuth y Helena M. Gardiner

**30 Lesiones pulmonares fetales, 324**  
James Cook, Angela Yulia, Colin Wallis y Pranav P. Pandya

**31 Hernia diafragmática congénita, 332**  
Francesca Maria Russo, Liesbeth Lewi, Jute Richter y Jan Deprest

**32 Abdomen, 340**  
Jon Hyett

**33 Trastornos renales y de las vías urinarias, 351**  
Roland Devlieger y An Hindryckx

**34 Diagnóstico y manejo de las alteraciones esqueléticas fetales, 373**  
Lyn S. Chitty, Louise C. Wilson y Frederick Ushakov

**35 Diagnóstico y manejo de las alteraciones faciales, 402**  
Elisabeth de Jong-Pleij y Caterina M. Bilardo

**36 Hidrops fetal, 427**  
Sylvie Langlois y R. Douglas Wilson

**37 Tumores fetales, 443**  
Thomas R. Everett, Rosalind Pratt, Colin R. Butler, Richard J. Hewitt, Paolo De Coppi y Pranav P. Pandya

**38 Cirugía fetal abierta, 454**  
Luc Joyeux, Frank Van Calenbergh, Roland Devlieger, Luc De Catte y Jan Deprest

## Sección 8 Diagnóstico y manejo de otras condiciones fetales

---

**39 Crecimiento fetal y restricción del crecimiento, 469**  
Emily J. Su y Henry L. Galan

**40 Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, 484**  
Saul Snowise y Kenneth J. Moise Jr.

**41 Trastornos plaquetarios fetales, 497**  
Dian Winkelhorst y Dick Oepkes

**42 Infecciones fetales, 508**  
Guillaume Benoist, Marianne Leruez-Ville e Yves Ville

**43 Trastornos del líquido amniótico, 526**  
Jan E. Dickinson

**44 Embarazo múltiple, 532**  
Sieglinde M. Müllers, Fionnuala McAuliffe y Fergal D. Malone

**45 Trasplante de células madre *in utero*, 554**  
Cecilia Götherström, Lilian Walther-Jallow y Magnus Westgren

**46 Terapia génica fetal, 560**  
Anna L. David

**47 Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, 572**  
Scott W. White, Sara L. Hillman y John P. Newnham

## Sección 9 Interfase de medicina materna, fetal y neonatal

---

**48 Farmacocinética y farmacodinamia, 581**  
Lara S. Lemon, Raman Venkataramanan y Steve N. Caritis

**49 Manejo neonatal y resultados en la prematuridad extrema, 588**  
Enrico Lopriore, Arjan B. Te Pas, Sylke Steggerda y Jeanine M. van Klink

**Autoevaluación, 596**

**Índice, 643**

# Desarrollo de los riñones y el tracto urinario con relación a las anomalías renales

Paul J.D. Winyard

## PUNTOS CLAVE

- El desarrollo de los riñones (nefrogenesis) ocurre entre las semanas 5 y 32 de la gestación humana, cuando la yema ureteral interactúa con el mesénquima metanéfrico, que experimenta una conversión mesenquimal-epitelial para formar los glomérulos y túbulos, y el estroma renal, siendo fundamental el desarrollo vascular coordinado y la señalización.
- El número de nefronas es el principal factor que determina la función del riñón a largo plazo. El desarrollo de las nefronas finaliza para la semana 32; el número promedio de nefronas es cerca de 900 000 por cada riñón; los neonatos pequeños con menos nefronas tienen un riesgo elevado a largo plazo para hipertensión e insuficiencia renal.
- Existe un riesgo aumentado para hipertensión en niños y jóvenes prematuros, con un posible vínculo renal al uso de esteroides.
- Las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CA-KUT, por sus siglas en inglés *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*), tal como el desarrollo renal aberrante y la obstrucción del tracto urinario, tienen el potencial para disminuir la cantidad de nefronas, y los procesos postnatales como la formación quística, la inflamación o infección pueden tener efectos similares en la función renal mediante la destrucción de las nefronas maduras.
- Existen numerosas causas conocidas de CA-KUT, incluidos defectos genéticos; obstrucción del tracto urinario; y el ambiente materno, dieta y teratógenos, aunque la mayoría de las CA-KUT permanece inexplicable.

La orina es producida en los riñones por las nefronas, al filtrarse la sangre en el glomérulo, la modificación del filtrado a medida que pasa a través de los túbulos, del asa de Henle y el túbulo colector, antes de su tránsito a través de la pelvis renal hacia los uréteres. La cantidad de nefronas se determina para la semana 32 de la gestación, momento en donde el riñón puede regular el equilibrio hídrico, de electrolitos y ácido-base. Sin embargo, la función renal completa no se desarrolla hasta el nacimiento, cuando aumenta el flujo sanguíneo renal, y luego en vida postnatal, cuando las nefronas se alargan y maduran. Los riñones fetales sólo reciben alrededor de 3 % a 5 % del gasto cardíaco en comparación con cerca del 20 % para los órganos maduros, y las nefronas carecen de muchos transportadores especializados en las primeras etapas del desarrollo. Además, solo se puede producir la orina diluida ya que la médula es relativamente pequeña, y existe una expresión reducida de acuaporina, que previene el desarrollo de un gradiente osmótico medular completo y la reabsorción de agua, respectivamente. Tal inmadurez renal carece de importancia si la madre tiene una función renal normal, ya que la placenta es una máquina de diálisis biológicamente eficiente para equilibrar la bioquímica fetal. Esto debería tomarse en cuenta cuando se considere un parto pretérmino de fetos con disfunción renal, ya que es mucho más fácil dializar un bebé de 3 kg que uno de 1,5 kg, incluso sin tener en cuenta riesgos elevados para patologías respiratorias y otros problemas relacionados con la prematuridad.

## Introducción

Los riñones que producen la orina y un tracto urinario inferior que permite que la orina fluya hacia el líquido amniótico son esenciales para el desarrollo normal *in utero*. Los riñones producen orina desde alrededor de la semana 12 de gestación, la cual compone la mayor parte del líquido amniótico del segundo trimestre y más del 90 % para el final de la gestación. La falla en la producción de suficiente orina, o en su excreción hacia la cavidad amniótica causa el epónimo «secuencia Potter» u oligohidramnios severo con malformaciones craneofaciales o de las extremidades, tal como pie equinovaro, contracturas, una nariz aplanada en «pico de loro», retrognatia e implantación baja de las orejas, acompañada de hipoplasia pulmonar. Potter describió esta secuencia con agenesia renal bilateral, pero otras causas incluyen la displasia multiquistica bilateral o los riñones poliquisticos, o la obstrucción del tracto urinario inferior con valvas uretrales posteriores o atresia uretral, todo lo cual representa el extremo severo del espectro de las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT).

## Cronología del desarrollo renal

Los humanos pasan por tres etapas del desarrollo renal durante la nefrogenesis: pronefros, mesonefros y metanefros, que surgen secuencialmente en la pared dorsal del cuerpo.<sup>1</sup> Por lo tanto, aquellos con un desarrollo normal habrán tenido seis riñones distintos antes de nacer, con una función excretora mejorando significativamente en cada etapa. Mientras el pronefros y mesonefros involucionan y desaparecen en el feto, el metanefros madura y se convierte en el riñón definitivo en pleno funcionamiento. El pronefros es el riñón funcionante del pez bruja adulto y algunos anfibios, así como es el mesonefros en las lampreas adultas, algunos peces y anfibios. La conservación de la función genética en las especies significa que aún se puede obtener información valiosa pertinente al desarrollo humano de estas diferentes etapas en animales; muchas investigaciones recientes, p. ej., involucran experimentos funcionales en las larvas del pez cebra que tienen un pronefros que contiene sólo dos glomérulos.<sup>2</sup>

El momento de los eventos clave en el desarrollo renal humano se resume en la [Tabla 12.1](#). También se enumeran las etapas equi-

**Tabla 12.1** Sincronización comparativa de la nefrogénesis en humanos y ratones<sup>a</sup>

Estructura	Humano (días postconcepción a menos que se indique)	Ratón (días postconcepción)
Pronefros	Aparece	9
	Regresa	10
Mesonefros	Aparece	10
	Regresa	14
Metanefros	32	11,5
Primeros glomérulos	8 semanas	
Fin de la nefrogénesis	32 semanas	7 luego del nacimiento
Duración de la gestación	40 semanas	20

<sup>a</sup> El tiempo en ratas es 1 día más largo o tardío que en el ratón.

valentes para ratones, los modelos de nefrogénesis más utilizados. Sin embargo, existe una clara diferencia en las etapas tardías, ya que la nefrogénesis de los murinos continúa luego del nacimiento; esto permite intervenciones quirúrgicas y farmacológicas experimentales, pero la extrapolación de los resultados puede no siempre ser aplicable a los humanos, en quienes la nefrogénesis se completa en el ambiente protegido *in utero* (excepto en prematuros).

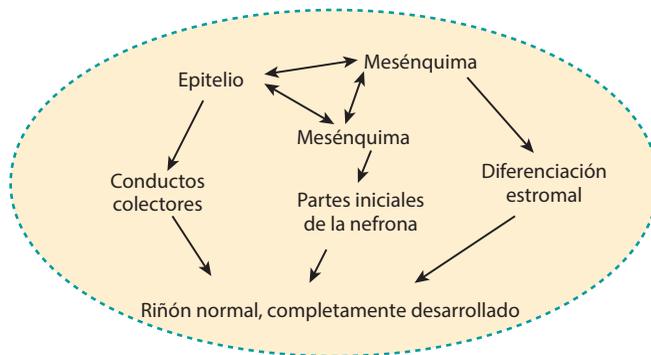
### Pronefros

El pronefros humano es visible por primera vez en la etapa 10 de somitas, alrededor de los 22 días postconcepción, que es morfológicamente equivalente a E9 en los ratones.<sup>1</sup> Comprende un pequeño grupo de nefrotomas con condensaciones segmentarias, surcos y vesículas entre el segundo y sexto somitas. La extrapolación de estudios en animales sugiere que los pronefros filtran líquido, aunque los datos en humanos son escasos. El conducto pronefrico se desarrolla del mesodermo intermedio lateral a la notocorda adyacente a la novena somita. El conducto se elonga caudalmente y alcanza la cloaca para el día 26. Se cambia el nombre como mesonefros, o conducto de Wolff, a medida que se desarrollan los túbulos mesonefricos. Los nefrotomas y la porción pronefrica del conducto involucran y no pueden identificarse para el día 25.

### Mesonefros

En humanos, el mesonefros tiene forma de salchicha y se desarrolla cerca de los 24 días de la postconcepción con un conducto que crece en dirección caudal conectado a los túbulos adyacentes. Los túbulos mesonefricos se originan a partir del mesodermo intermedio medial al conducto mediante transformación «mesenquimal-epitelial», un proceso que es reiterado posteriormente durante la formación de la nefrona en el desarrollo metanefrico. En humanos, se produce cerca de 40 túbulos mesonefricos (varios por somita), pero los túbulos craneales regresan al mismo tiempo que se forman los caudales; por lo tanto, en cualquier momento existe un máximo de cerca de 30 pares.

Cada nefrona mesonefrica tiene un saco en forma de copa medial que encierra un nudo de capilares, funcionalmente equivalente a la cápsula de Bowman y el glomérulo del riñón maduro. Este se conecta a los segmentos del túbulo que histológicamente se ase-



**Fig. 12.1** Modelo celular del desarrollo renal normal. Observe que el desarrollo vascular ocurre simultáneamente mediante una combinación de migración y diferenciación *in situ*.

mejaban a los túbulos proximal y distal maduros, pero sin el asa de Henle. Se piensa que el mesonefros humano produce pequeñas cantidades de orina entre las semanas 6 y 10, que drena a través del conducto mesonefrico, pero nuevamente existe escasa evidencia directa para esto y mucho se extrapola de la oveja y el ganado. El órgano metanefrico del ratón es rudimentario y tiene glomérulos escasamente diferenciados. El mesonefros desaparece para la semana 16, excepto en fetos masculinos, en quienes los segmentos proximales de algunos túbulos mesonefricos caudales contribuyen a los conductos eferentes del epidídimo, mientras el conducto mesonefrico se incorpora en las porciones ductales del epidídimo, la vesícula seminal y el conducto eyaculatorio.

### Metanefros

El riñón humano adulto se desarrolla a partir del metanefros, que consiste en dos principales tipos celulares en su inicio: las células epiteliales de la yema ureteral y las células mesenquimales del mesénquima metanefrico. Una serie de interacciones recíprocas entre las células epiteliales y mesenquimales causa la ramificación secuencial de la yema ureteral para formar el uréter, la pelvis renal, los cálices y túbulos colectores mientras que el mesénquima tiene un destino más variado; la mayor atención se ha centrado en la porción del mesénquima que experimenta conversión epitelial a nefronas, pero otras células mesenquimales se diferencian en células intersticiales o estroma en el riñón maduro (Fig. 12.1). La inducción de tres vías entre el epitelio, el mesénquima progenitor tubular y del estroma parece ser de importancia en la generación de un riñón normal.<sup>4,5</sup>

El desarrollo del riñón metanefrico comienza para el día 28 en los humanos, cuando la yema ureteral brota de la porción distal del conducto mesonefrico. Para el día 32, la punta (ampolla) de la yema penetra el blastema metanefrico, un área especializada del mesénquima sacro intermedio, y este se condensa alrededor de la ampolla en crecimiento para generar el metanefros. Los primeros glomérulos se forman para las 8 semanas, y la nefrogénesis continúa en el anillo externo de la corteza en algunos sitios entre las semanas 32 y 36; originalmente se sugirió que esto continuaba por más tiempo,<sup>6</sup> pero estudios más recientes sugieren las 32 semanas.<sup>7,8</sup> Muchas de las nefronas que se producen en las primeras semanas de la morfogénesis, solo tienen una función transitoria antes de perderse mediante apoptosis durante el aumento del tamaño renal;<sup>9</sup> efectivamente, su posición «cortical» inicial es invadida y remodela-

lada a medida que el crecimiento de la médula se expande hacia afuera. En ratones, la yema ureteral entra en el mesénquima metanéfrico para el día 10.5 embrionario, los primeros glomérulos se forman para el día 14 embrionario y la nefrogénesis continúa hasta una semana luego del nacimiento<sup>10</sup> (informes anteriores reportan incorrectamente 14 días).

Nunca se generan nuevas nefronas luego de completarse la nefrogénesis, aunque se están investigando activamente estrategias para reiniciar la formación de nefronas, como un tratamiento obvio para las enfermedades renales tanto del desarrollo como las adquiridas.<sup>11</sup> Sin embargo, el desarrollo del riñón no está completo en este punto, debido a que los segmentos de las nefronas se elongan, la médula se expande y la diferenciación específica de los segmentos continúa, mientras que el suministro sanguíneo aumenta, y la tasa de filtración glomerular (TFG) aumenta durante los primeros 18 meses de vida.

### Yema ureteral y el linaje del conducto colector

La yema ureteral crece hacia el blastema metanéfrico y las células mesenquimales adyacentes comienzan a condensarse alrededor de su punta. La señalización del mesénquima estimula la bifurcación de la ampolla para formar una «forma de T», y este proceso de crecimiento y ramificación ocurre repetidamente durante la nefrogénesis para generar un sistema de conducto colector en forma de árbol. Ocurren alrededor de 20 ciclos de ramificación en humanos, el doble que en los ratones.<sup>12</sup> Las puntas de la yema se conectan a la porción distal de las nefronas en desarrollo, mientras las porciones más centrales se diferencian en conductos colectores que drenan sucesivamente en los cálices menores, cálices mayores, la pelvis renal y luego al uréter.<sup>6</sup>

### Diferenciación del mesénquima

El estroma renal se diferencia de un subgrupo de mesénquima metanéfrico mientras las nefronas son inducidas en las células mesenquimales adyacentes a cada punta ampular de la yema ureteral. El mesénquima está inicialmente dispuesto holgadamente, pero las células destinadas a formar las nefronas crecen muy juntas y se compactan o condensan alrededor de las puntas de las yemas antes de experimentar la transformación fenotípica en las vesículas renales epiteliales. Cada vesícula se alarga adoptando una forma de coma, que se pliega a sí misma para formar un cuerpo en forma de S.<sup>13</sup> La S proximal se desarrolla en el glomérulo mientras la porción distal se alarga y diferencia en todos los segmentos de la nefrona, desde el túbulo contorneado proximal al túbulo contorneado distal. Se sugirió que las fases secuenciales de la formación de la nefrona ocurrieron con una relación inicial de rama de yema a nefrona de 1 a 1, y luego varias ramas por yema en una arcada que se extiende hacia afuera a medida que el riñón crece y, finalmente, la rama de yema final se adhiere a tantas como cinco nefronas.<sup>6</sup> Esta teoría se basó en la disección *post mortem* en vez de estudios cuantitativos y repetidos, pero parece plausible con un trabajo reciente en el ratón que también sugiere muchas fases distintas.<sup>14</sup>

### Desarrollo de la vasculatura

La sangre llega a los riñones a través de las arterias renales, que dan lugar a distintas microcirculaciones en los capilares glomerulares, vasos corticales y vasos rectos que pasan a lo largo del asa de Henle en la médula. Los vasos renales se desarrollan de una combinación de vasculogénesis, en donde el mesénquima se diferencia *in situ* para formar endotelios capilares, y la angiogénesis, que involucra

el crecimiento hacia el interior de los capilares existentes.<sup>15</sup> La resistencia vascular renal es alta durante la vida fetal, predominantemente controlada mediante el sistema renina-angiotensina (SRA) y los nervios renales, de manera que los riñones solo reciben 3 % a 5 % del gasto cardíaco.<sup>16</sup>

La medición de la TFG es polémica en neonatos pero parece baja al nacer, cerca de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en neonatos a término (o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en neonatos con bajo peso al nacer).<sup>17</sup> El flujo sanguíneo general aumenta a medida que se incrementa la presión sanguínea sistémica y la resistencia renal disminuye luego del nacimiento, y los riñones reciben 10 % del gasto cardíaco para el final de la primera semana postnatal. La TFG aumenta de dos a tres veces durante el primer mes de vida, pero no alcanza niveles adultos hasta los 18 meses a 2 años de edad.<sup>18</sup>

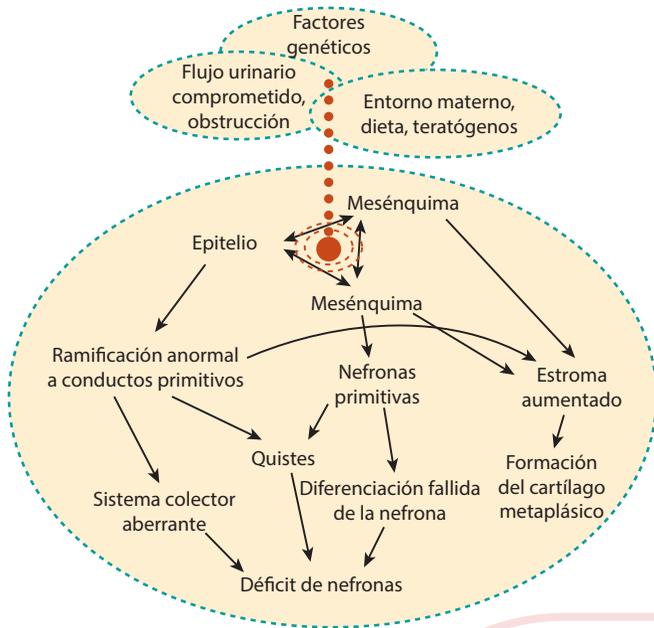
### Número final de nefronas

El número final de nefronas es importante ya que esto determina la función renal en el adulto, antes que la TFG comience a declinar desde cerca de los 40 años en adelante.<sup>19</sup> Sin embargo, ya que los riñones tienen la capacidad de adaptarse y compensar, es posible que los individuos con un rango amplio de la cantidad de nefronas parezca que tienen el mismo nivel de función renal, como el evaluado mediante la creatinina sérica o la TFG estimada. La búsqueda de una estimación precisa de la cantidad de nefronas ha evolucionado a través de técnicas diferentes en los últimos 25 años con un rango amplio sugerido de 0,6 a 1,3 millones por riñón.<sup>20-22</sup> El estándar de oro como método de conteo actual es la estereología imparcial, pero requiere tiempo y es costoso y, más importante, sólo es posible en riñones disecados.<sup>23</sup> Se están desarrollando técnicas basadas en imágenes de resonancia magnética para estimaciones in vivo y al parecer funciona en ratones, 24 con usos clínicos prospectivos planificados en el futuro.

Mediante el uso de la estereología imparcial, se ha reportado un rango más preciso con una media de 900 000 nefronas por riñón a través de muchas poblaciones. De manera llamativa, como población, los aborígenes australianos tienen una media mucho más baja de cerca de 680 000;<sup>25</sup> este grupo tiene una alta prevalencia tanto de enfermedad renal e hipertensión, y se han reportado vínculos similares entre un conteo bajo de nefronas e hipertensión primaria en otras poblaciones.<sup>26</sup> Reiterando la posible alta variabilidad en una población sin una disfunción renal inmediata obvia, el número de nefronas abarcó un margen de 12 veces entre 210 000 y 2,7 millones en un estudio amplio de 176 afroamericanos.<sup>27</sup>

Dos hipótesis resumidas por Barker y cols.<sup>28</sup> en Southampton, Reino Unido, y Brenner en Boston, Massachusetts, Estados Unidos, vincularon el número de nefronas con el desarrollo *in utero* y la predisposición asociada a la enfermedad renal progresiva. Barker y cols.<sup>28</sup> demostraron inicialmente una relación inversa entre la presión sanguínea sistólica y el peso al nacer y propusieron que «el ambiente intrauterino influye en la presión sanguínea durante la vida adulta». Su grupo (y muchos otros) han confirmado posteriormente el vínculo entre peso al nacer y la hipertensión, pero también los riesgos asociados de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y obesidad.<sup>29-31</sup> Un mecanismo importante parece ser la modificación epigenética de los tejidos diversos, incluyendo riñón, hígado y páncreas.<sup>32,33</sup> La prueba directa que vincula la «hipótesis de Barker» con el número de nefronas proviene de la desnutrición materna o la restricción proteínica y los modelos experimentales diabéticos con la consiguiente disminución del número de nefronas, a menudo vinculado a la hipertensión.<sup>34-37</sup>

Aunque originalmente se basó en los efectos deletéreos de la dieta alta en proteínas,<sup>38</sup> la «hipótesis Brenner» consiste en que la



**Fig. 12.2** Modelo celular conceptual subyacente a las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario.

hiperfiltración glomerular causa esclerosis glomerular progresiva, proteinuria y pérdida de nefronas, lo que exacerba la hiperfiltración en los glomérulos funcionales sobrevivientes, que conduce a un círculo recurrente de abandono de nefronas y mayor estrés en los glomérulos restantes. La hiperfiltración es inevitable cuando un número bajo de nefronas ha sido causado por enfermedad o inducido por la programación fetal;<sup>39,40</sup> por lo tanto, es importante identificar a los niños potencialmente afectados y realizar un seguimiento en busca de proteinuria e hipertensión para poder administrar un tratamiento temprano.

### Tipos de anomalías renales

Las anomalías renales se detectan a menudo durante la evaluación prenatal por ultrasonido, pero muchas son cambios incidentales tales como dilatación menor de la pelvis renal, usualmente no patológicas.<sup>41</sup> El diagnóstico diferencial de las anomalías se revisará en el Capítulo 33, pero aquí se dará una breve reseña en relación a su patogénesis.

La agenesia, o ausencia renal, se asocia a menudo con uréteres aberrantes o ausentes; por lo tanto, se ha sugerido un mecanismo subyacente potencial como la falla temprana de la ramificación de la yema ureteral. La agenesia puede ser aislada, pero también puede ocurrir como parte de desórdenes multiorgánicos como los síndromes Branquio-Oto-Renal, Kallmann, Fraser, y DiGeorge.<sup>42</sup> La agenesia bilateral tiene una incidencia de 1 en 5000 a 10 000, mientras que la ausencia unilateral es mucho más común en 1 en 1000.

La displasia incluye condiciones en las que el riñón no experimenta un desarrollo y diferenciación normales, con una estructura anormal y que puede contener tejidos metaplásicos como cartilago.<sup>43</sup> Estos procesos patológicos se representan esquemáticamente en la Fig. 12.2, junto con la histología normal y anormal en la Fig. 12.3. Existe un espectro de displasias de riñones grandes y distendidos con quistes, tal como los «riñones displásicos multiquisticos», que a menudo van acompañados con uréteres atrésicos, u órganos eco-

refringentes pequeños con unos pocos túbulos rudimentarios que se asemejan a las ramas de las yemas ureterales «frustradas». La displasia puede ocurrir como una anomalía aislada o en un síndrome multiorgánico, tal como el síndrome de quistes renales y la diabetes (RCAD, por sus siglas en inglés *renal cysts and diabetes*), o el síndrome coloboma renal.<sup>44,45</sup> Cerca de un tercio tiene un riñón contralateral anormal asociado, a menudo con reflujo vesicoureteral. La incidencia de la displasia renal multiquistica es cerca de 1 en 2500,<sup>46</sup> aunque esto puede ser una subestimación ya que muchos involucionan y pueden ser completamente reabsorbidos, lo que lleva a un diagnóstico incorrecto de agenesia cuando se detectan tardíamente.

La hipoplasia se define patológicamente como un riñón que pesa menos del 50 % de lo esperado,<sup>42</sup> pero este término se utiliza a menudo de manera vaga para implicar significativamente menos nefronas de lo normal. La displasia puede no estar presente, así que las nefronas deberían parecer normales, y los tejidos indiferenciados no están presentes. Nuevamente, esto parece representar un espectro con algunos riñones que parecen normales *grosso modo*, aunque pequeños a la exploración, mientras otros son diminutos. Esto plantea una pregunta frecuente de si el tamaño del riñón se correlaciona con el número de nefronas. La respuesta general es sí, es decir, dada una apariencia radiológica normal sin quistes u otras anomalías estructurales, es más probable que un riñón grande tenga más nefronas que un riñón pequeño. Sin embargo, esto en sí mismo no significa necesariamente que la TFG será inicialmente diferente, pero los riñones más pequeños probablemente desarrollarán enfermedades renales más severas a largo plazo.<sup>47,48</sup>

Los riñones dobles representan algún grado de duplicación de la pelvis renal y uréteres. Este hallazgo es relativamente común, y ocurre en cerca del 5 % de las autopsias no seleccionadas. El rango de anatomía incluye bifurcación simple de la pelvis renal extrarrenal, a través de la duplicación completa con dos riñones distintos (pero contiguos), uréteres separados y dos aberturas ureterovesicales.<sup>49</sup> Muchos casos son asintomáticos, aunque la mitad puede desarrollar complicaciones que requieran tratamiento; estas incluyen clásicamente la obstrucción de la porción superior y reflujo hacia la mitad inferior.

Los riñones ectópicos y la malrotación representan la posición renal anormal. Los riñones deben «ascender» relativamente a una posición progresivamente más rostral durante el desarrollo, comenzando en la región sacra, y finalizando entre las 12<sup>a</sup> vértebra torácica y 3<sup>a</sup> vértebra lumbar. Existe también una rotación asociada de manera que para el término la pelvis renal cambia de una orientación anterior a una medial. La falla en el ascenso completo es relativamente común, cerca de 1 en 800 en las imágenes renales de rutina, y se asocia usualmente con la retención de una pelvis renal más anterior. Ocasionalmente, en la ectopia cruzada, el riñón está en el lado equivocado del cuerpo, así como también en la posición errónea y puede fusionarse al riñón contralateral en la ectopia cruzada y fusionada. Los riñones ectópicos a menudo son displásicos y se pueden asociar con reflujo, hidronefrosis u obstrucción debido a la posición y longitud uretérica anormal. Los riñones pueden fusionarse también en el riñón en herradura (1 en 600); estos se sitúan usualmente más bajo de lo normal y, de nuevo, tienen un riesgo elevado para reflujo vesicoureteral o hidronefrosis.

### Causas de las anomalías renales humanas

En la era de la próxima generación de secuenciación y despistaje genético rápido, existe una tentación en enfocarse en las causas genéticas de las CAKUT, pero las mutaciones reconocidas todavía



**Fig. 12.3** Histología de los riñones en desarrollo y displásicos. Riñones normales a las 11 semanas (**A**) y 12 semanas (**B y C**) de gestación. D y E, riñón displásico. **A**, Vista de bajo aumento que demuestra las yemas ureterales irradiando desde el centro (abajo a la derecha) del metanefros. Magnificación intermedia (**B**) y alta (**C**) de la corteza nefrogénica: múltiples yemas ureterales visibles con condensación del mesénquima adyacente a las puntas. Cada capa más profunda muestra la diferenciación progresiva de las nefronas desde una forma de «coma», a través de glomérulos iniciales a maduros. (**D**) Riñón displásico que demuestra la carencia de tejidos renales normales; en su lugar, existe la proliferación del estroma con unos pocos túbulos y quistes epiteliales primitivos. (**E**) Cadena de vasos sanguíneos tortuosos (desde abajo a la izquierda hacia arriba a la derecha), demostrando anomalías vasculares, así como de las nefronas en los riñones displásicos.

cuentan para una pequeña fracción de los casos.<sup>50-52</sup> Esto plantea la posibilidad de que la mayoría de las anomalías son una consecuencia de la herencia poligénica, quizá con genes recesivos individualmente combinados en heterocigotos compuestos para generar un fenotipo de CAKUT.<sup>53</sup> La obstrucción del tracto urinario inferior, y el entorno materno pueden ocasionar malformaciones, tanto solas o en combinación con factores genéticos. Finalmente, los eventos estocásticos fortuitos siguen siendo probables, pero son imposibles de probar. En la Fig. 12.2 se representa un esquema general de causa y efecto para los riñones displásicos. Esto demuestra que una o múltiples perturbaciones, incluidos los factores genéticos, obstructivos y ambientales tienen el mismo efecto neto mediante la perturbación de las interacciones epitelio – mesenquimales que conducen a un desarrollo renal anormal. Este Capítulo enumera brevemente algunas de las causas comunes, pero se recomienda a los lectores las recientes revisiones para más detalles.<sup>54-56</sup>

### Factores genéticos

- i. **Gen *TCF2***. Aunque la lista de genes vinculados a las malformaciones renales está aumentando rápidamente, existe uno que ocurre repetidamente: el gen *TCF2*, codificando el factor de transcripción, factor-1 $\beta$  nuclear del hepatocito (HNF1 $\beta$ ). Este se describió originalmente en el síndrome RCAD,<sup>57</sup> que representa hasta un tercio de las presentaciones prenatales con los riñones «brillantes» y 10 % de las CAKUT en general.<sup>58,59</sup> El amplio espectro de las malformaciones renales en los rangos en RCAD varía desde riñones displásicos muy quísticos hasta la hipoplasia o la agenesia.<sup>60</sup> Los fetos femeninos pueden tener también anomalías uterinas. Un asunto importante es que tanto los quistes como la diabetes se pueden desarrollar a distintas edades; por lo tanto, vale la pena indagar repetidamente acerca de nuevos diagnósticos familiares en el seguimiento.
- ii. **Genes del factor de transcripción *PAX-EYA-SIX***. La expresión alterada del factor de transcripción *PAX2* se ha vinculado a un espectro desde agenesia renal (*PAX2* ausente), por hipoplasia (niveles reducidos) a cistogénesis (sobrexpresión).<sup>61-63</sup> Las mutaciones *PAX2* causan el síndrome «coloboma renal» con colobomas del nervio óptico, anomalías renales y reflujo vesicoureteral,<sup>64</sup> aunque ahora otros genes también han sido implicados.<sup>65</sup> Los genes *PAX2* interactúan con muchos otros factores de transcripción, que incluyen los miembros de la familia de los SIX y EYA. Muchos de estos se han vinculado a las malformaciones renales, que incluyen EYA1 en el síndrome branquiotorrenal, y SIX1 y SIX2 en las CAKUT familiares.<sup>66,67</sup>
- iii. **Sistema *GDNF/RET***. El factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) y su receptor, RET, son factores críticos que determinan el crecimiento inicial de la yema ureteral del conducto mesonéfrico y luego regulan la ramificación de la yema ureteral en el

metanefros.<sup>68</sup> Las mutaciones se describieron originalmente en las neoplasias endocrinas múltiples, pero ahora también se reconocen en las CAKUT.<sup>69</sup> Ya que es importante desarrollar solo una yema ureteral en el momento y el lugar correcto, existe una cantidad de reguladores negativos de la señalización de GDNF/RET, que incluyen la ruta del SLIT2-ROBO, Semaforina y los genes Sprouty. Las mutaciones en muchos de estos causan riñones dobles y otras CAKUT en ratones, y estas se están reportando actualmente en malformaciones en humanos.<sup>70-72</sup>

Los polimorfismos comunes, en vez de las mutaciones raras, pueden también afectar del desarrollo del riñón. Los ejemplos incluyen *PAX2* y *RET* en los que se han reportado riñones de neonatos más pequeños para ciertas variantes comunes, con la presunción que estos tendrán un menor número de nefronas.<sup>73,74</sup> Los polimorfismos de genes en el sistema renina angiotensina (SRA) también se ha vinculado a una variación en el tamaño del riñón al nacer.<sup>75</sup>

### Deterioro y obstrucción del flujo urinario

Los riñones displásicos representan el grupo más grande que causa la enfermedad renal crónica en la infancia, con la obstrucción del tracto urinario como una causa secundaria muy cercana.<sup>76,77</sup> Los ejemplos incluyen: válvulas uretrales posteriores (1 en 2500 niños), atresia uretral, la obstrucción de la unión ureteropélvica y ureterovesical. Además, la nefrogénesis distorsionada más severamente perturbada que se observa en la displasia multiquistica renal se asocia clásicamente con la obstrucción ureteral. Se sabe que la obstrucción experimental del tracto urinario en desarrollo se ha utilizado para generar malformaciones renales por más de 40 años, y muchos de los patrones de perturbación de la expresión genética se observan en las CAKUT humanas sin obstrucción.<sup>56,78,79</sup>

Cabe destacar que la mayoría de los casos etiquetados como «obstrucción» no tienen un bloqueo completo; más bien, tienen un estrechamiento o restricción del tracto de salida renal que limita el flujo. Esto es importante ya que un bloqueo completo en el tracto causará oligo- o anhidramnios y una secuencia Potter. La patología renal se puede reducir en modelos animales de obstrucción, mediante el tratamiento con factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulínico y el factor de crecimiento epidérmico, pero actualmente es difícil determinar cómo estas terapias pueden ser llevadas selectivamente al riñón humano en fetos *in utero*.

Existen datos contradictorios sobre si la corrección temprana de la obstrucción del tracto inferior *in utero* permite recuperar la función renal. Hay buenos resultados en animales grandes, pero pobres en ratones y ratas. Los datos en humanos están limitados a series de casos relativamente pequeñas, pero incluso el ensayo clínico más grande mediante la derivación percutánea en la obstrucción del tracto urinario inferior (PLUTO, por sus siglas en inglés *percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction*) demostró una pobre eficacia de la derivación vesicoamniótica *in utero*: la supervivencia pareció más probable con la derivación, pero el tamaño y la dirección del efecto fueron inciertos; las oportunidades de supervivencia con una buena función renal fueron bajas.<sup>80</sup>

### Entorno materno, dieta y teratógenos

Un ambiente materno aberrante *in utero*, la dieta o los teratógenos pueden causar tanto un número reducido de nefronas como defectos estructurales del riñón.

La primera evidencia que la dieta materna afectó la salud en edad adulta de la descendencia vino de la cohorte de hambruna holandesa de la Segunda Guerra Mundial; estas madres estuvieron gravemente desnutridas mediante la limitación del acceso a la comida, y un

amplio estudio de seguimiento demostró tanto un incremento en el riesgo para hipertensión como la disminución de la tolerancia a la glucosa.<sup>81,82</sup> Se observó hipertensión similar en los nacidos luego del cerco de Leningrado y fue replicado en muchas otras cohortes.<sup>83</sup> Ahora se cree que estos efectos son el resultado de la desnutrición, causando la reducción en el número de nefronas, con datos extensos en animales que implican la restricción de proteínas.<sup>34,35,84</sup> Otros factores maternos que llevan a un peso bajo al nacer (p. ej., insuficiencia placentaria, tabaquismo y muchas condiciones crónicas) también predisponen a la hipertensión del adulto, y otra vez, presumiblemente mediante la reducción del número de nefronas.<sup>85</sup> Nacer con este tipo de déficit puede agravarse postnatalmente por sobrealimentación; esto se ha demostrado en modelos de laboratorio mediante la restricción de proteínas y luego su exceso, pero existe una preocupación en que el mismo «experimento biológico» será reiterado con dieta obesogénica en humanos.<sup>86,87</sup>

Distintos medicamentos y productos químicos tienen el potencial para distorsionar la nefrogénesis.<sup>88</sup> Estas incluyen drogas exógenas y factores endógenos que se vuelven patogénicos cuando se presentan en cantidades anormales. Un buen ejemplo es el SRA: este es importante para el crecimiento renal normal<sup>89</sup> y puede afectar el número de nefronas,<sup>75</sup> y las mutaciones son una causa de disgenesia tubular renal autosómica recesiva,<sup>90</sup> mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptores en el embarazo pueden causar disgenesia tubular fetal (y malformaciones del cráneo).<sup>91</sup> Intrínsecamente, la restricción de proteínas maternas suprime el SRA en ratas y predispone a la hipertensión, lo que demuestra como muchos factores pueden actuar en conjunto.

Los altos niveles de glucosa en madres con diabetes están asociados con una elevada incidencia de malformaciones del riñón y tracto urinario inferior, así como también anomalías en los sistemas nervioso, cardiovascular y esquelético.<sup>31,93</sup> Sin embargo, este efecto puede ser multifactorial, ya que la diabetes se asocia con el síndrome de regresión caudal en fetos. Además, siempre se debe considerar la posibilidad de que la madre y el feto puedan compartir las mutaciones HNF1 $\beta$  que causan las CAKUT en los síndromes quísticos renales y diabéticos.<sup>59</sup>

Las vitaminas se recomiendan de manera rutinaria durante el embarazo, pero deberían tomarse con precaución porque mucha cantidad puede ser tan deletérea como muy poco. Un ejemplo clásico es el ácido retinoico, un metabolito natural de la vitamina A, que altera la nefrogénesis tanto cuando está disminuida como en exceso.<sup>94</sup> Un polimorfismo del gen *ALDH1A2* implicado en el metabolismo de ácido retinoico provoca aumento del 22 % en el tamaño renal de los neonatos;<sup>95</sup> no se ha demostrado si esto se relaciona al aumento del número de nefronas. La deficiencia de vitamina D es muy común alrededor del mundo y se ha vinculado a un bajo peso al nacer con resultados adversos en el embarazo.<sup>96</sup> Sin embargo, el impacto en la nefrogénesis es menos seguro; un estudio en ratas demuestra que la deficiencia de vitamina D generó un aumento de 20 % en el número de nefronas.<sup>97</sup>

Un estudio reciente en Países Bajos buscó identificar los factores de riesgo maternos en 562 niños con CAKUT y 2139 participantes del grupo control. El uso específico de ácido fólico en lugar de multivitamínicos aumentó el coeficiente de probabilidad de CAKUT, particularmente la duplicación del sistema colector y reflujo ureteral, lo que resulta interesante ya que las altas dosis de ácido fólico se pueden utilizar para inducir la enfermedad renal experimental en los ratones de laboratorio.<sup>99</sup> La obesidad materna y la diabetes asociada al embarazo también se asociaron con las CAKUT, vinculando esta última particularmente a las valvas uretrales posteriores (odds ratio, 2,6; 95 % de intervalo de confianza, 1,1-5,9).<sup>98</sup>

### Efectos adversos potenciales de la prematuridad

Basado en un estudio que mide el número de nefronas en 11 fetos humanos entre las 15 y 40 semanas de gestación<sup>20</sup> (y reconociendo el pequeño tamaño de la muestra), parece que menos de un tercio del complemento final de nefronas se han formado antes de las 24 semanas de gestación. Los neonatos prematuros nacidos en estos embarazos tienen que confiar exclusivamente en sus propios riñones para la excreción y homeostasis electrolítica, y el riñón está repentinamente expuesto a un aumento significativo del flujo sanguíneo renal. Esto causa hiperfiltración en las nefronas ya formadas y alguna alteración de las nefronas en desarrollo. También se podrían predecir efectos deletéreos adicionales a partir de fármacos nefrotóxicos, nutrición subóptima y posibles infecciones. Por lo tanto, en neonatos prematuros, uno esperaría que se formaran menor número de nefronas, con una mayor tasa de daño y pérdida de aquellas que ya se han generado (a través del mecanismo subyacente a la hipótesis de Brenner).

La función renal puede parecer al principio normal en los bebés prematuros, ya que la producción de orina y creatinina permanecen inicialmente dentro de los límites normales. Sin embargo, estas medidas son demasiado rudimentarias para predecir con precisión la función renal a largo plazo, y debería realizarse exámenes de

despistaje continuo de hipertensión e insuficiencia renal hasta la edad adulta.<sup>100-102</sup>

### Conclusiones

El desarrollo de los riñones con la concomitante contribución de orina al líquido amniótico es esencial para el desarrollo fetal normal. Las anomalías renales varían desde grandes malformaciones estructurales como la displasia renal multiquistica, hasta las reducciones sutiles en el número de nefronas, indetectables al nacer pero que predisponen a la hipertensión en la edad adulta. Muchos textos se centran en la genética como la principal causa de tales anomalías, pero las mutaciones conocidas representan poco más de 20 % de los casos en la actualidad. La obstrucción del tracto urinario, el entorno materno, la dieta y teratógenos pueden ser igualmente importantes, junto con la oportunidad del mal desarrollo estocástico. Los niños que tienen, o están en riesgo de tener un número bajo de nefronas necesitan un seguimiento regular para identificar y tratar a tiempo la hipertensión.

*Acceso a la lista completa de referencias disponible en: [amolca.com](http://amolca.com)  
Preguntas de autoevaluación disponibles en: [amolca.com](http://amolca.com)*

