

¿QUE SABEMOS ACERCA DE LA PERDIDA DE MASA RENAL EN LA INFANCIA?

Dras. Laura C. López y Norma Delgado

INTRODUCCION

Existen factores durante la vida intrauterina y en la infancia temprana que pueden tener influencia en la salud a lo largo de la vida. Durante los últimos años se ha acentuado la preocupación por prevenir las enfermedades crónicas de la adultez.

Los trabajos de Barker demuestran una clara correlación entre el bajo peso de nacimiento y el desarrollo de diabetes tipo II, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el adulto joven¹.

La ablación de la masa renal en ratas en modelos de investigación provoca proteinuria, hipertensión arterial y glomeruloesclerosis secundaria a los cambios hemodinámicos adaptativos que se producen en los glomérulos sanos². Estas alteraciones se pueden observar tanto en la pérdida de masa renal adquirida como en la oligomeganefronia (menor número congénito de glomérulos y de mayor tamaño)^{3,4}.

Los pediatras conocen la necesidad de la derivación precoz al nefrólogo de patologías renales frecuentes (SUH, glomerulopatías, uropatías) pues tienen comprensión de la epidemiología, tratamiento y pronóstico de las mismas. Sin embargo, no está expandido en la actualidad el conocimiento de la posible enfermedad de adolescentes y adultos jóvenes secundaria a la disminución de la masa renal por nefrectomía o agenesia renal y a la disminución del número de nefronas que se observa en los recién nacidos pretérmino o niños nacidos con peso de nacimiento < 2500 gr.⁴.

Esta revisión resume hallazgos recientes que sugieren que la disminución del número de nefronas interviene en la patogénesis de la proteinuria, hipertensión arterial y la insuficiencia renal crónica en el adulto.

Riñón único

En la década del '80 comienzan los estudios ecográficos para medir tamaño y volumen del ri-

ñón en pediatría. Se efectúan trabajos en riñones solitarios por agenesia o nefrectomía, demostrando que el tamaño del riñón remanente aumenta un 188% entre 2 y 4 años posteriores a la nefrectomía. Este dato fue considerado como una respuesta fisiológica compensadora, que mantenía estabilidad en la función e incluso que a mayor tamaño alcanzado mejor sería el pronóstico^{7,9}.

Se ha demostrado que el crecimiento acelerado del riñón remanente se acompaña de aumento del tamaño glomerular y de la presión intraglomerular. Ambos procesos preceden a la glomeruloesclerosis. En biopsias renales de pacientes con agenesia se observó que el volumen glomerular del riñón remanente es 5 a 6 veces mayor que el del riñón normal¹⁰⁻¹².

Dentro de las causas congénitas se encuentran la agenesia renal unilateral con una incidencia 0.58 por cada 1000 niños recién nacidos y la displasia multiquística (no funcionante) en 1/4300 recién nacidos vivos. Dentro de las causas adquiridas de riñón único se encuentran más frecuentemente las originadas por nefrectomía secundaria a hidronefrosis severa, tumor de Wilms (con una incidencia de 1/10000) o traumatismos graves¹³.

Los niños nefrectomizados por malformaciones estructurales o tumor de Wilms con riñón sano contralateral o con agenesia renal congénita muestran un tamaño renal de hasta 180-250% mayor comparados con los riñones de niños sanos de igual edad y talla⁷. En 34 niños sometidos a nefrectomía secundaria a tumor de Wilms, el 50% de ellos presentaron aumento ecográfico del tamaño renal^{14,15}.

Argueso y col. describieron los hallazgos de 157 pacientes con agenesia renal unilateral a una x de edad al diagnóstico de 37 años y encuentran proteinuria en el 19% de 37 pacientes testeados, hipertensión arterial en el 47% de 47 pacientes y disminución del filtrado glomerular en el 13% de 32 pacientes. Observó que de 43 pacientes fallecidos, en 6 la causa de muerte fue insuficiencia renal crónica¹⁶.

Servicio de Nefrología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

También Argueso analiza el impacto de la nefrectomía efectuada a una *x* de edad de 7.3 años por diferentes causas en 138 niños con una *x* de seguimiento de 24.7 años con conclusiones similares a las anteriormente mencionadas con respecto a la presencia de proteinuria, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular¹⁷.

Barrera estudia a 14 pacientes con nefrectomía unilateral por tumor de Wilms entre 7 y 17 años de evolución hallando 4 pacientes hipertensos, 2 con proteinuria > 300 mg/día y 2 con disminución del filtrado glomerular. Todos estos pacientes habían recibido radioterapia y podrían haber tenido mayor injuria por esta causa, a diferencia del trabajo de Argueso que no incluyó pacientes con irradiación¹⁸.

La historia natural del riñón multiquístico diagnosticado mediante ecografía prenatal, muestra que el 24% de los niños presentan hipertrofia del riñón remanente sano al nacimiento, evidencia que el aumento del tamaño comienza en la vida intrauterina¹⁵.

Aperia en 1988 observa que en 36 pacientes entre 7 y 47 años de edad con riñón solitario tenían valores de clearance de inulina y paraaminohipurato que disminuían lenta pero significativamente con respecto a los controles sanos y que el 47% de ellos presentaba microalbuminuria cada vez más significativa a mayor tiempo de evolución¹⁹.

Los escasos estudios realizados en adultos sanos nefrectomizados por traumatismo o tumores evidencian buen pronóstico inicial sin secuelas a largo plazo. Sin embargo otros autores demuestran, probablemente por ser estudios con mayor tiempo de seguimiento la presencia de microalbuminuria, proteinuria e hipertensión arterial^{4,20-22}.

La evaluación ecográfica prenatal ha permitido reconocer que la agenesia renal es la causa predominante de riñón único, con mayor riesgo familiar de recurrencia²³. Además algunos autores han señalado la presencia de malformaciones estructurales y de hipogénesis (menor número de nefronas) en el riñón aparentemente sano^{10,11}.

Recientemente se plantea la hipótesis de cuáles podrían ser las señales que reciben las células del riñón remanente para llevar a cabo la hipertrofia. A diferencia de la hiperplasia proliferativa posterior a la excéresis parcial del hígado, Hauser y col. muestran que en la pérdida de masa renal en ratas se produce la supresión de los inhibidores del crecimiento y la activación del ciclo celular con hipertrofia inmediata²⁴.

Bajo peso de nacimiento

El bajo peso al nacer ha sido identificado como un factor de riesgo de padecer distintas enfermedades como diabetes tipo II, hipertensión

arterial, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica. La relación más documentada es la del bajo peso de nacimiento y la hipertensión arterial²⁵. La hipótesis más aceptada y fundamentada es que el retardo de crecimiento intrauterino produce una disminución en el número de nefronas llevando a aumento de la filtración glomerular de la nefrona aislada y a la glomeruloesclerosis progresiva. El número de nefronas en niños de bajo peso (<2500 gr.) puede ser hasta un 20% menor que en niños de término²⁶⁻²⁸.

Barker y otros autores demuestran la presencia de hipertensión durante la infancia en niños con bajo peso de nacimiento^{1,25}. Se ha demostrado en trabajos experimentales en ratas con dietas pobres en proteínas durante el embarazo que las ratas nacidas tienen menor número de nefronas y desarrollan hipertensión arterial a las 9 semanas de vida. Este fenómeno no ocurre en las ratas cuyas madres recibieron una dieta normal^{29,30}.

El desarrollo del glomérulo en humanos se completa a las 36 semanas de gestación y no se producen nuevas nefronas luego del nacimiento. El buen desarrollo del nefrón está íntimamente relacionado con las condiciones de vida intrauterina donde influyen: la nutrición, déficit vitamínicos y de hierro, infecciones, exposición a antibióticos, nicotina, drogas y alcohol^{31,32}.

En las poblaciones marginales con alta incidencia de recién nacidos de bajo peso se observa que la enfermedad renal y la morbilidad cardiovascular es significativamente más alta. Los cambios favorables de las condiciones de vida en estos grupos sociales han conducido a un mejor peso de nacimiento de los niños y esto seguramente modificará la progresión de la enfermedad renal^{33,34}.

Schmidt y col. publicaron recientemente un estudio comparativo entre 178 niños nacidos prematuros y/o con bajo peso para edad gestacional y 717 niños nacidos con peso adecuado. Controlaron prospectivamente la talla, el peso, el pliegue tricípital y la ecografía renal al nacer, a los 3 y a los 18 meses de vida. Concluyeron que el menor peso del recién nacido para edad gestacional se correlaciona con riñones pequeños al nacer y con crecimiento renal posterior inadecuado, sugiriendo una vez más la importancia de las influencias reguladoras en el crecimiento nefronal durante la vida intrauterina³⁵.

CONCLUSION

El diagnóstico temprano de los niños con riñón único permitirá indicar precozmente medidas destinadas a la protección de la función renal: aporte proteico recomendado para la edad y bajo aporte de sodio³⁶⁻³⁹.

El seguimiento de estos niños debería realizar-

se periódicamente con control de tensión arterial, microalbuminuria y proteinuria de 24 horas. La aparición de alguna de estas alteraciones requiere la indicación de inhibidores de enzimas de conversión⁴⁰⁻⁴².

Asimismo deberá observarse la aparición de otros factores de riesgo como la obesidad y la hiperlipidemia.

El aumento de la población con insuficiencia renal crónica y necesidad de diálisis y trasplante crece en todas partes del mundo. Estas terapias costosas se encuentran restringidas a poblaciones elegidas pues los grupos sociales carenciados no tienen acceso a las mismas. La posibilidad de realizar programas de prevención y las estrategias a implementar son factibles, efectivas y de bajo costo.

REFERENCIAS

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease. *Brit Med J* 1989; 298: 564-567.
2. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter H: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N England J Med* 1982; 307: 652-659.
3. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:171-175.
4. Mackenzie H, Brenner BM: Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 161-170.
5. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 64: 369-378.
6. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME et al.: Renoprotection: one or many therapies?. *Kidney Int* 2001; 59: 1211-1226.
7. Dinkel E, Britscho J, Dittrich M, Schulte-Wissermann, Ertel M: Renal growth in patients nephrectomized for Wilms tumour as compared to renal agenesis. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 54-58.
8. Wilton P, Aperia A et al. Renal compensatory hypertrophy in children with unilateral renal disease. *Acta Pediatr Scand* 1980; 69: 83-88.
9. Simon J, Zamora I, Mendizabal et al. Glomerulotubular balance and functional compensation in nephrectomized children. *Nephron* 1982; 31:203-208.
10. Fogo AB: Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth and progression of renal disease. *Kidney Int* 2000 Suppl 75. S 15-S 21.
11. Fogo AB: Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 804-819.
12. Bhasthema DB, Julian BA, McMorro GR: Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidney of humans. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 226-232.
13. Goodyer PR: Renal dysplasia/hypoplasia. *Pediatric Nephrology* 5th edition. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Lippincott, Williams & Wilkins. 2004; 5:83-91.
14. Zerlin JM, Haliloglu M, Cohen MD: Growth of the solitary kidney after nephrectomy with unilateral Wilms tumor. *Pediatr Radiol* 1996; 26(8): 547-552.
15. John U, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Misselwitz J: Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:567-571.
16. Argueso L, Ritchey ML, Boyle et al.: Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 412-416.
17. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET et al: Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. *J Urol* 1992; 142: 747-751.
18. Barrera M, Roy P, Steseus M. Long term follow up after unilateral nephrectomy and radiotherapy for Wilms tumor. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 430-432.
19. Wikstad I, Celci G, Larsson L, Herin P, Aperia A: Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 177-182.
20. Bhisitkul D, Morgan F, Vozar M et al.: Renal functional reserve in long term survivors of unilateral Wilms tumor. *J Pediatr* 1991; 118: 698-702.
21. Norvick AC, Sepharght G, Guz B et al: Long term follow up after partial removal of solitary kidney. *New Engl J Med* 1991; 325: 1058-1062.
22. Oldrizzi L, Rugiv C, De BV, Maschio G: The solitary kidney: a risky situation for progressive renal damage?. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 57-61.
23. Himoka M, Tsukahara H et al. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidney. *Kidney Int* 2002; 61:1840-1844.
24. Hauser P, Kainz A, Perco P et al. Transcriptional response in the unaffected kidney after contralateral hydronephrosis or nephrectomy. *Kidney Int.* 2005; 68: 2497-2507.
25. Yiu V, Buka S, Zurakowski D, McCormick M, Brenner B, Jabs K: Relationship between birthweight and blood pressure in childhood. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 253-260.
26. Hughson M, Farris AB, et al. Glomerular number size in autopsy kidney: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003; 63: 2113-2122.
27. Baker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 34: 938-941.
28. Law CM, de Siset M, Osmond C et al. Initiation of hypertrophy in utero and its amplification throughout life. *Br Med J* 1993; 306:24-27.
29. Gilbert T, Heliere Pegovier M et al. Long term effect of mild oligonephronia induced in utero by gentamicine in the rat. *Pediatr Res* 1991; 30:450-456.
30. Merlet Benichou C, Gilbert T et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatric Nephrol* 1994; 8: 175-180.
31. Merlet Benichou C, Vilar Jlelievre Pegonier et al. Fetal nephron mass: its control and deficit. *ADV Nephrol* 1997; 26:19-45.
32. Lucas SRR, Silva VL, Miraglia SM et al. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine malnutrition. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:719-723.
33. Spencer J, Wang Z, Hoy W et al. Low birth weight and reduced renal volume in aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:915-920.
34. Amann K, Plank C et al. Low nephron number – a new cardiovascular risk factor in children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1319-1323.
35. Schmidt I, Chellakooty M, Boise K et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight in children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005; 68: 731-740.
36. Baudoin P, Prosvost A. Effects of age at the time of unilateral nephrectomy and dietary protein on long term renal function in rats. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 536-542.
37. Sanders P. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. *Curr Op Nephrol. Hypert* 2005;15: 54-60.
38. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 176-178.
39. De Boer E, Navis G et al. Effect of proteinuria reduction on prevention of focal glomerulosclerosis by angiotensin converting enzyme inhibition is modifiable. *Kidney Int* 1999; 56: S42-S46.
40. Brenner BM. The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64: 1163-1168.
41. Locatelli F, del Vecchio L et al. Clinical benefits of slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2005; 68: S152-S126.
42. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 1947-1955.