

REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO

JOSÉ LUIS MIRANDA

Factores predictivos de anomalías congénitas
renales y del tracto urinario

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

María del Carmen Saura Hernández

Santa Clara 2022

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO

JOSÉ LUIS MIRANDA

Factores predictivos de anomalías congénitas
renales y del tracto urinario

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autora: María del Carmen Saura Hernández

Tutora: María Caridad Duarte Pérez, Dr. C.

Benita Mavel Beltrán González, Dr. C.

Asesor: Jorge Félix Pérez Oliva, Dr. C.

Santa Clara 2022

Exordio

**Si buscas resultados distintos,
no hagas siempre lo mismo.**

Albert Einstein

Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

A mi Dios y mi Virgen querida.

A mis padres que supieron enseñarme lo importante del estudio y la superación constante.

A mis hijos, que me han motivado y apoyado incondicionalmente a pesar de todo el tiempo que les he robado por dedicarme a mi profesión. A mi pequeña Lisy que es toda una profesional y contribuyó a la revisión de este informe. A nuestro Albe, que hoy comienza su andar por el apasionante mundo de la atención a los niños.

A mi esposo, mi Profesor más exigente, mi compañero en la vida y responsable de mi mayor felicidad: MI FAMILIA.

A Mavis y Yasiel, por el amor que entregan a mis hijos.

A mi hermano y a Nerva por confiar en mí.

A mis profesores de toda la vida, en especial a los que han sido mis mentores: Dra. C Berta Vergara Domínguez, Dra. Olga Rodríguez Fernández y Dr. José Florín Yrabién.

A los expertos en estadística: Dr. C. Profesor Tomás Crespo, MSc. Profesor Eligio Barreto y MSc. Profesora Aime Benitez Molina quienes dedicaron días, noches y madrugadas a esta investigación. Personas que con su experiencia supieron sortear todo tipo de dificultades en el análisis estadístico e hicieron posible estos resultados. Sin ellos no lo hubiese alcanzado.

A mis tutoras: Dr. C. María Caridad y Dr. C. Benita Mavel, eminentes profesionales y excelentes seres humanos. Siempre tuvieron la palabra precisa, la forma correcta de decir y sobre todo el apoyo y la confianza. No me permitieron claudicar a pesar de tantas dificultades.

A mi asesor, el Dr. C. Jorge Félix Pérez Oliva fue a la primera persona que consulté y supo conducirme en esos momentos tan complicados.

A mis compañeros de trabajo, ese equipo genial de nefrólogos, urólogos, radiólogos, enfermeros que tanto me han apoyado para llegar hasta aquí. Agradezco infinitamente la confianza, la entrega y los aportes realizados durante estos años de trabajo.

A las especialistas de la biblioteca del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda y de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, en especial a la Licenciada Lumey Ávalos Quintero y a la MSc. Lic Tania Morales Fernández por todo el apoyo y la profesionalidad mostrada durante las consultas y revisiones realizadas.

A las profesoras Adita y Esperanza por su ayuda en la redacción.

Al profesor Chuchy y su consejo de dirección por su apoyo y comprensión.

A los Profesores Gustavo y Yolma quienes, sin proponérselo se han convertido en los autores que más he consultado.

A todos mis familiares y amigos.

A mis pacientes y sus familiares por su respeto, su consideración y su confianza.

A todos, sencillamente GRACIAS.

Dedicatoria

DEDICATORIA

A mis padres, mis primeros maestros.

A mis hijos, mi razón de ser.

A mi esposo, mi otra mitad.

A mi hermano, mi segundo padre.

A mis pacientes, por confiar en mí.

Síntesis

SÍNTESIS

Las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias constituyen la primera causa de enfermedad renal crónica en infantes. Con la finalidad de diseñar un índice predictivo y una escala de estratificación del riesgo, se realizó un estudio de casos y controles (327 y 787 infantes, respectivamente) en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara, desde enero del 2000 a diciembre del 2019. Se utilizó el análisis de regresión logística binaria multivariada. El diagnóstico prenatal se realizó en el 52,91 % de los infantes y predominaron las anomalías en el sistema colector (46,43 %). Los predictores identificados fueron: hipertensión arterial gestacional (OR=27,92), hábito de fumar (OR=18,38), malnutrición por exceso (OR=14,24), antecedentes familiares de anomalías congénitas renales y de las vías urinarias (OR=9,35), así como de litiasis renal (OR=6,65) y la anemia (OR=2,81). Se concluyó que la valoración por los expertos permitió constatar la relevancia de los factores de riesgo identificados para la determinación del índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo. La validación fundamenta su aplicación en la práctica asistencial como herramienta para evaluar el riesgo de la gestante de tener hijos con este tipo de anomalía congénita.

Índice

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA INVESTIGADO	10
1.1 Antecedentes del estudio las enfermedades renales en infantes	10
1.2 Desarrollo morfológico renal	11
1.3 Regulación molecular del desarrollo del riñón y de las vías urinarias	14
1.4 Mecanismos epigenéticos en las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario	18
1.5 Factores asociados al desarrollo de las CAKUT	19
1.6 Defectos congénitos renales y de las vías urinarias. Generalidades	30
1.7 Predicción relacionada con las CAKUT	37
1.8 Conclusiones del capítulo	39
CAPÍTULO II DISEÑO METODOLÓGICO	40
2.1 Aspectos generales del estudio	40
2.2 Grupo de pacientes estudiados	40
2.3 Diseño	41
2.4 Selección y definición de las variables	44
2.5 Operacionalización de las variables	45
2.6 Análisis y procesamiento estadístico de los datos	54
2.6.1 Valoración por criterios de expertos de la relevancia de los factores de riesgo asociados a CAKUT	55
2.6.2 Construcción del índice predictivo	55
2.6.3 Valoración del rendimiento aparente del índice predictivo	58
2.6.4 Validación del índice predictivo	59
2.7 Construcción de la escala de riesgo	60
2.7.1 Validación de la escala de riesgo	61

2.7.2 Estratificación del riesgo	61
2.8 Aspectos de la ética de la investigación	62
2.9 Conclusiones del capítulo.....	62
CAPÍTULO III ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	64
3.1 Comportamiento de las variables clínico-epidemiológicas	64
3.2 Análisis bivariado con los factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias	74
3.3 Valoración por criterios de expertos de la relevancia de los factores de riesgo asociados a CAKUT.....	81
3.4 Análisis multivariado y construcción del índice predictivo	84
3.5 Valoración del rendimiento aparente del índice predictivo	87
3.6 Validación del índice predictivo	88
3.7 Construcción de la escala de riesgo	91
3.8 Validación de la escala de riesgo.....	91
3.9 Estratificación del riesgo.....	92
3.10 Conclusiones del capítulo	93
CONCLUSIONES	95
RECOMENDACIONES	96
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
ANEXOS.....	135

ABREVIATURAS

ERC: enfermedad renal crónica

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

FG: filtrado glomerular

ml: mililitros

min: minutos

m²: metros cuadrados

FGm: filtrado glomerular medido con marcadores exógenos

FGe: filtrado glomerular medido con marcadores endógenos

ERCT: enfermedad renal crónica terminal

TRR: terapias de reemplazo renal

pmpp: por millón de población pediátrica

CAKUT: anomalías congénitas renales y de las vías urinarias (de sus siglas en inglés- congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

ERKNet: La Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras (de sus siglas en inglés-European Rare Kidney Disease Reference Network)

IRC: insuficiencia renal crónica

RVU: reflujo vesicoureteral

GNDF: factor neurotrófico derivado de la glia (de sus siglas en inglés- glial cell-line derived neurotrophic factor)

HGF: factor de crecimiento de los hepatocitos

RET: receptor tyrosine kinase

FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos 2

BMP-7: proteína morfogénica ósea 7

SALL1: sal-like gene 1

SIX1: sine oculis homeobox homolog 1

EYA 1: eyes-absent homolog 1

PAX2: paired box2

Gdf11: growth and differentiation factor 11

Hox11: homeobox 11

Foxc1/c2: Forkhead box protein c1/c2

slit2: Slit homolog 2

Robo2: Roundabout homolog2

GREM1: proteína gremlin 1

BMP: Bone Morphogenetic Proteins

GFRA1: GDNF-family receptor α 1

SPRY1: tyrosine kinase inhibitor sprouty 1

WNT11: WNT family member 11

HNF1 beta: factores de transcripción vHNF1

SIX2: sine oculis homeobox homologue 2

FGF8: factor de crecimiento fibroblástico 8

LIM1: proteína LIM homeobox protein (también conocida como LHX1)

IRX1–3: proteínas Iroquois-class homeodomain

LMX1B: LIM homeobox transcription factor 1β

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

ARN: ácido ribonucleico

miRs: pequeños ácidos ribonucleicos

ADN: ácido desoxirribonucleico

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HTA: hipertensión arterial

Mcg: microgramos

VDR: receptores de vitamina D

AR: agenesia renal

DRMQ: displasia renal multiquística

EPU: estenosis de la unión pieloureteral

VUP: valva de uretra posterior

RECUMAC: Registro cubano de malformaciones congénitas

RECUPREMAC Registro cubano prenatal de malformaciones congénitas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral

IMC: índice de masa corporal

UCM: Uretrocistografía miccional

GG 99mTc-DMSA: Gammagrafía estática con ácido dimercapto succínico marcado con tecnecio 99 molar

GG 99mTc -MAG 3: Gammagrafía Dinámica con mercapto acetil triglicina marcado con tecnecio 99 molar

g/dl: gramos por decilitros

mmHg: milímetros de mercurio

mmol/L: milomoles por litro

mg/dL: miligramos por decilitros

kg / m²: kilogramos por metros cuadrados

mg/kg: miligramos por kilogramos

H₀: hipótesis nula

H₁: hipótesis alternativa

OR: Oportunidad Relativa, razón de los productos cruzados o razón de posibilidades. (Del inglés- Odds Ratio).

curva ROC: curva de la característica operativa del receptor (de sus siglas en inglés- Receiver Operating Characteristic Curve)

RR: riesgo relativo

IC: intervalo de confianza

Gr: gramos

+LR: razón de verosimilitud positiva

-LR: razón de verosimilitud negativa

IJ: índice de Youden

K: coeficiente de concordancia de Kappa

P₇₅: percentil 75

P₉₀: percentil 90

Introducción

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud a nivel mundial.¹ La organización internacional Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) define a la ERC por la presencia de alteraciones de estructura o función renal durante un periodo superior a tres meses con consecuencias para la salud independientemente de la causa. Se expresa en el paciente mediante distintos criterios: a) El descenso del filtrado glomerular (FG) ($< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), ya sea medido con marcadores exógenos (FGm) o estimado mediante ecuaciones a partir de marcadores endógenos (FGe). b) La presencia de lesión o daño renal referido a la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón, detectadas directamente en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, en pruebas de imagen, hidroelectrolíticas o de otro tipo de origen tubular, así como el antecedente de trasplante renal.¹⁻⁴

Los datos epidemiológicos de la ERC en infantes a nivel mundial son limitados,³ y los que hay subestiman los valores reales. Aunque existe escasa información sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad por esta enfermedad en la edad pediátrica se considera que la prevalencia pediátrica global es de 15 a 74,7 casos x 1 000 000 de niños.^{5, 6} El carácter asintomático en la primera etapa de la enfermedad influye en este subregistro. En muchos países se limitan los reportes a los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que reciben terapias de reemplazo renal (TRR).^{6, 7}

La etiología de la ERC en la edad pediátrica es diferente a la del adulto. Su diferencia obedece a factores geográficos, económicos, sociales, genéticos, entre otros. En los infantes de forma general, predominan las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias, reconocidas en la literatura actual como CAKUT, por sus siglas en inglés (congenital anomalies of the kidney and urinary tract). Se considera que representan aproximadamente el 50 % de los casos de ERC en niños.^{6, 8} Constituyen una de las anomalías congénitas más frecuentes identificadas en humanos, ocurren en alrededor de 3 a 6 x 1000 nacidos vivos y constituyen del 20 % al 30 % de todas las anomalías identificadas en el período neonatal.⁹

Los registros de los países europeos muestran una prevalencia de ERC de 56 a 96 x 1 000 000 de niños.⁵ España informa alrededor de 8 casos nuevos x 1 000 000 de habitantes menores de 18 años en los estadios del 2 al 5 de la ERC. La prevalencia se estima en torno a unos 100 casos x 1 000 000 habitantes menores de 18 años¹⁰. Otros autores reportan cifras superiores, entre alrededor de 55-60 a 70-75 casos por millón de la población relacionada con la edad (pmarp) en Italia y España.⁶ En Lituania, en 1997 la prevalencia de ERC fue 48,0 pmarp y en el 2006 este número casi se duplicó, es decir, aumentó a 88,7 pmarp.⁶ En Noruega, la ERC afecta al 10.2 % de la población pediátrica.¹¹

En los países europeos entre el 48 % y el 59 % de los infantes con ERC obedecen a las CAKUT. En Lituania se considera la causa fundamental en este grupo de edad con un incremento ligero de su prevalencia en los últimos años.⁶ En Italia, Bélgica y Francia se reportan estadísticas similares.^{6, 12} Li Z-Y y colaboradores¹³ refieren una prevalencia de CAKUT

que oscila entre 4,2 x 10.000 nacimientos en Taiwán a 4 x 1000 nacimientos en Rusia y algunos países asiáticos y europeos. La Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras (European Rare Kidney Disease Reference Network) (ERKNet), en el espectro de enfermedades pediátricas informa que las CAKUT representan el 33,7 % de los casos registrados.¹⁴ Muchas de ellas tienen un curso asintomático, pero otras pueden presentar complicaciones importantes en el primer año de vida incluso con afectación de la función renal.

En países con elevado nivel de desarrollo como Australia, Corea y Japón la prevalencia de la ERC en la población pediátrica varía entre un 8 % y un 16 %, al parecer por factores étnicos, socioeconómicos, políticos y genéticos que pueden incrementar el riesgo de daño renal.^{1, 4, 11} En estas naciones las CAKUT constituyen el factor etiológico prevalente.¹¹

Un estudio realizado en Omán durante 12 años informa una incidencia de ERC de 24 por millón de población pediátrica (pmpp). Aunque se ha identificado la glomeruloesclerosis segmentaria y focal, la enfermedad renal poliquística y la cistinosis como causa de ERC en edad pediátrica, las CAKUT constituyen la principal etiología de esta enfermedad en los niños, seguidas de las nefropatías hereditarias en familias consanguíneas.¹⁵ Mientras que en otros países como Nigeria, que reportan los defectos congénitos, las causas fundamentales son las enfermedades glomerulares, las nefropatías tóxicas, las pielonefritis crónicas, la nefropatía sicklémica, la nefropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humano y la nefropatía diabética.¹²

En Estados Unidos y Canadá se informa una prevalencia de la ERC en la población pediátrica entre un 10 % y 13 %.^{11, 16} En estos países las CAKUT se presentan en el 0.1-1.6 x 1000 recién nacidos vivos.^{17, 18} Los niños afroamericanos representan el 23 % de todos los niños con ERC.¹⁹

En Honduras las CAKUT constituyen una causa importante de ERC en infantes, aunque no existen suficientes estudios al respecto. Se consideran el segundo motivo de asistencia a consulta de Nefrología Pediátrica con un 26.5 %, solo superado por las infecciones del tracto urinario.³

En Cuba las estadísticas pediátricas se limitan a los pacientes en terapia sustitutiva renal. Su principal etiología, en el menor de cinco años son las CAKUT.²⁰ En el país no se dispone de datos actuales respecto a su incidencia y prevalencia. Un estudio realizado durante cinco años (2009-2014) en la provincia de Pinar del Río reportó una prevalencia de 23.9 x 10 000 nacimientos.²¹ Aunque la ERC no se encuentra entre las primeras causas de mortalidad en la población cubana resulta importante señalar que en el Anuario Estadístico de Salud de Cuba correspondiente al año 2017 la tasa de fallecidos por enfermedades renales fue de 4.4 x 100 000 habitantes en la población mayor de 18 años y en los infantes, fue de 7,3 pmpp al año. En el año 2017 fallecieron cinco niños menores de un año por CAKUT.²²

Un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de la provincia de Villa Clara, determinó que la principal etiología de dicha enfermedad corresponde a las CAKUT y el reflujo vesicoureteral (RVU) es la más frecuente (62,26 %).

²³ Este grupo de trabajo durante los años 2012 y 2013 estudió a 125 pacientes con anomalías del desarrollo renal, de los cuales 85 (68 %) se

diagnosticaron luego del nacimiento y de ellos, el 40 % con afectación renal en el momento del diagnóstico.²⁴ Posterior a esta fecha se les realizó ultrasonido renal en los primeros seis meses de vida a los infantes nacidos entre julio del 2014 y junio del 2015 que no tenían alteraciones sonográficas renales en la etapa prenatal y se reportó que en el 5,95 % de los infantes estudiados se observaron alteraciones en el ultrasonido renal.²⁵ En esos pacientes se analizaron los factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas renales y se obtuvo que los niños con antecedentes familiares de CAKUT tuvieron mayor riesgo de presentar una anomalía del desarrollo renal, así como aquellos, cuyas madres presentaron niveles elevados de glucemia y bajo peso durante el embarazo.²⁶

Aunque el diagnóstico mediante estudios sonográficos prenatales permite la sospecha o confirmación de este grupo de defectos congénitos desde la etapa intrauterina, existe un considerable número de pacientes atendidos en el servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara que se diagnostican luego del nacimiento o en etapas posteriores, en los cuales puede existir afectación de la función renal o la presencia de factores de progresión modificables (albuminuria, hipertensión arterial, anemia, infecciones, no control de la enfermedad de base, obesidad, alteraciones del metabolismo de los lípidos, dietas inadecuadas, entre otros), que son responsables de la evolución a estadios avanzados de la ERC. Además, la carencia de herramientas predictoras que permitan la adecuada evaluación del riesgo desde el embarazo de tener hijos con CAKUT, la no disponibilidad de pruebas genéticas motivó el estudio del riesgo de la gestante de tener hijos con CAKUT.

A partir de la situación problemática analizada se plantea el siguiente **problema científico**: la comunidad médica no dispone de herramientas que permitan medir las probabilidades de tener hijos con CAKUT a partir de la combinación de los factores de riesgo desde la gestación.

Se delimita entonces, que los niños con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias constituyen el **objeto de estudio** y que la determinación de los factores predictivos de riesgo forma el **campo de acción**.

En este contexto, para lograr la solución del problema científico se plantea como **Objetivo general**: Diseñar un índice predictivo y escala de estratificación del riesgo de CAKUT para ser aplicado en las gestantes.

Para cumplir el objetivo general el trabajo se estructuró en los siguientes

Objetivos específicos:

1. Describir las variables clínico-epidemiológicas de los pacientes con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.
2. Determinar factores de riesgo prenatales en las madres de los infantes con CAKUT.
3. Valorar por criterios de expertos la relevancia de los factores de riesgo asociados a CAKUT.
4. Diseñar y validar el índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo de tener hijos con algún tipo de anomalía del desarrollo renal.

Para cumplir con los objetivos propuestos, se realizó un estudio de casos y controles, que permitió caracterizar el objeto de estudio con una muestra de 327 pacientes con CAKUT, 299 atendidos en consulta externa de Nefrología Pediátrica, así como 28 en los que se interrumpió el embarazo por orientación médica, con aproximadamente dos controles por cada caso.

Se combinaron métodos teóricos y empíricos de la investigación científica a partir de la concepción dialéctico – materialista, que permitió cumplimentar lo antes descrito.

Los métodos que se emplearon son los siguientes: en el nivel teórico se utilizó el análisis documental, el análisis y síntesis, así como la inducción y deducción y el enfoque sistémico. En el nivel empírico se aplicó la entrevista, la observación y el criterio de expertos. En el nivel estadístico se utilizaron modelos de regresión logística para obtener el índice predictivo y la escala de riesgo de tener hijos con CAKUT.

La novedad científica de la investigación radica en el estudio desde la etapa prenatal de los factores de riesgo de las CAKUT en infantes para **el diagnóstico precoz**, que se concreta en la concepción del **Índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo** de tener hijos con CAKUT, de manera que se le aplique a las embarazadas y mejore el diagnóstico y la calidad de la asistencia médica especializada ofrecida a cada uno de los pacientes. Por otra parte, en la revisión bibliográfica realizada existen artículos donde a partir del estudio de los factores de riesgo de CAKUT se construyen herramientas con valor predictivo, relacionadas con la evolución, complicaciones, diagnóstico, pero no se hallaron estudios de este tipo para ser utilizadas durante la gestación que permitan proponer una solución desde la práctica médica asistencial como lo aportado en la investigación realizada.

Actualidad: contribuye al perfeccionamiento de la atención de niños con afecciones renales, concebida dentro del Programa Materno Infantil. La solución científica favorece no solo al mejoramiento del diagnóstico y

tratamiento oportuno de la ERC oculta secundaria a CAKUT en infantes, permite, además, diseñar investigaciones encaminadas a la prevención, sobre la base de los factores predictivos.

Aportes de la investigación

La **contribución a la teoría** radica en las relaciones que se manifiestan en el índice predictivo y escala de estratificación del riesgo de las CAKUT en infantes, abordado mediante la asociación de los factores de riesgo desde la etapa prenatal; contribuye al diagnóstico precoz y al mejoramiento en la calidad de la atención.

Aportes de **significación práctica** están dados por los siguientes resultados:

- Perfeccionamiento de la atención a embarazadas desde la captación de la gestación a partir de la identificación de **factores de riesgo predictivos**.
- **Diagnóstico precoz** de las CAKUT en infantes en la práctica asistencial.
- Mejoramiento de la calidad en la atención a infantes con CAKUT.

La tesis está estructurada en: introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y un conjunto de anexos que facilitan la comprensión lógica de la investigación.

En el **primer capítulo**, se determinan los referentes teóricos que sustentan la investigación. En el **segundo**, se describe el diseño metodológico; en el **tercero**, se analizan y discuten los resultados. El informe, además presenta, las conclusiones y recomendaciones derivadas de la investigación realizada;

la bibliografía consultada y los anexos, como complemento de los resultados expuestos.

El trabajo sistematiza los resultados investigativos del servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda en los últimos 20 años, socializados en eventos científicos nacionales e internacionales y publicaciones, así como en la tutoría de trabajos de terminación de la especialidad de Pediatría.

Capítulo I
Marco teórico

CAPÍTULO I ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA INVESTIGADO

La Pediatría surge como rama independiente de la Medicina en Europa Central (Alemania y Francia) durante la segunda mitad del siglo XIX, separándose paulatinamente de la Obstetricia y de la Medicina Interna, pues hasta entonces algunos de sus integrantes la practicaban como un complemento de sus propias disciplinas.²⁷

1.1 Antecedentes del estudio las enfermedades renales en infantes

Desde la antigüedad, las enfermedades renales han constituido un motivo de preocupación para los seres humanos. Los científicos, en las diferentes etapas de desarrollo de la ciencia y la sociedad humana, se han dedicado a descubrir los misterios de la orina.^{27, 28}

En 1903, Eduard Henoch publicó en Berlín un libro sobre las enfermedades renales en niños. En la década del 50 del pasado siglo, se publicaron trabajos importantes que constituyeron los primeros pasos de la Nefrología Pediátrica, hecho que se consolidó en 1962 en Lisboa en el X Congreso Internacional de Pediatría.²⁷

Durante esa época, en el mundo otros pediatras estudiaban las enfermedades renales.²⁷ En La Habana el profesor Santiago Valdés Martín inició el campo pediátrico de la Nefrología y años más tarde, en la década

del 80, la profesora Olga Rodríguez Fernández lo hizo en la región central del país.^{27, 29}

En la actualidad constituye una prioridad el estudio de la ERC en general y en particular de las CAKUT, como su principal etiología en Pediatría. En el actuar precoz y preventivo de los equipos de salud radica el éxito de tan difícil labor.

1.2 Desarrollo morfológico renal

La patogénesis de las CAKUT es multifactorial y compleja. En muchos aspectos su etiología no se logra definir. Se basa en disturbios de la nefrogénesis normal, proceso complejo y no totalmente comprendido pero que resulta necesario conocer para entender los mecanismos patogénicos implicados en los diferentes fenotipos de CAKUT hasta hoy descritos.⁸

El embrión se encuentra dividido en tres capas de células denominadas endodermo, ectodermo y mesodermo. De esta última emergen dos elevaciones longitudinales a cada lado de la aorta llamadas reborde urogenital con dos porciones: el reborde gonadal del cual deriva el aparato genital y el cordón nefrógeno del cual resulta la formación del riñón y las vías excretoras.³⁰⁻³²

En la cuarta semana del desarrollo embrionario aparecen los pronefros, estructuras no funcionales y transitorias. Mientras el pronefros involuciona aparecen los primeros túbulos excretores del mesonefros, los cuales se alargan y en su extremo distal se desarrolla la cápsula de Bowman. Se ponen en contacto con estructuras vasculares procedentes de la aorta rudimentaria y en su conjunto constituyen los glomérulos. El extremo opuesto de este túbulo desemboca en el conducto mesonéfrico o de Wolff

(debe su nombre al médico alemán Caspar Friederich Wolff, fundador de la embriología). Estos glomérulos tienen una función transitoria, al final de la octava semana del desarrollo embrionario degeneran, se obliteran y forman la cresta gonadal. ^{30, 33}

En la quinta semana se desarrolla el metanefros, que son las estructuras que forman el sistema renal definitivo. El primer derivado metanéfrico es el conducto mesonéfrico o de Wolff. El segundo derivado metanéfrico es el mesénquima renal o blastema metanéfrico. ³²

A diferencia de los dos sistemas anteriores su desarrollo se inicia con la formación del uréter, que es el encargado de inducir el proceso de diferenciación del blastema metanéfrico. ^{33, 34}

En esta quinta semana el uréter empieza su desarrollo como yema ureteral o divertículo metanéfrico. Se diferencia a partir de la porción distal del conducto metanéfrico o de Wolf, convertido en divertículo ciego y avanza en sentido dorsal, alcanza la parte interna del blastema metanéfrico e induce el proceso de diferenciación del mismo. ^{33, 34}

La porción mesenquimatosa del blastema determinará que el divertículo ciego se ensanche y forma la pelvis renal, luego ocurre un proceso de división y se forman los cálices mayores y sucesivamente los cálices menores. Subdivisiones posteriores originan generaciones de túbulos colectores que desembocan en los cálices menores y se forma la pirámide renal. ³²⁻³⁴

Simultáneo a este proceso, cada túbulo colector se cubre en su extremo distal por una caperuza de tejido del mesénquima metanéfrico, cuyas células son estimuladas por el túbulo y suceden una serie de eventos morfológicos

que determinan la transición mesénquima-epitelio para formar a continuación la vesícula renal, el cuerpo en forma de coma y el cuerpo en forma de S. Estos túbulos se alargan y dan origen al túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo contorneado distal. En el extremo distal del túbulo se forma una concavidad: cápsula de Bowman, a la que llega una ramificación arterial, que se diferenciará en el futuro glomérulo. Los túbulos en conjunto con los glomérulos conforman la unidad excretora o nefrona. En el extremo opuesto al glomérulo, la nefrona se comunicará con el túbulo colector.³²⁻³⁴

El riñón definitivo (metanefros) se forma en la región pélvica del embrión. La posición definitiva en la región retroperitoneal se adquiere debido al crecimiento de las cavidades pélvica y abdominal, así como por el aumento de volumen de ambos riñones. El desplazamiento renal es en dirección craneal, lateral y dorsal, hasta entrar en contacto con las glándulas suprarrenales. Durante el ascenso ocurre la rotación del riñón. En este proceso la vascularización de los riñones se modifica, en la región pélvica la irrigación se lleva a cabo por ramas de las arterias iliacas comunes y una vez que llegan a su lugar definitivo la irrigación les corresponde a las arterias renales.^{32, 35}

De la cuarta a la séptima semana la cloaca se divide en el seno urogenital y conducto anorrectal. La base del alantoides, de origen endodérmico comienza a expandirse para dar origen a la vejiga urinaria.³²

En la décima semana de gestación existe producción de orina fetal que forma parte del líquido amniótico y resulta esencial para el desarrollo del feto en el útero.³⁰ A las doce semanas se considera que los riñones son funcionales. Se forman nefronas hasta las 32 semanas, momento en el que

hay aproximadamente 1,2 millones en cada riñón. La maduración renal continúa en la etapa postnatal.^{30, 31}

En el momento del nacimiento los riñones tienen un aspecto lobulado que desaparece durante la infancia como resultado del posterior crecimiento de las nefronas, aunque estas no aumentan en número.³²

El estudio y comprensión de este complejo proceso contribuye, en gran medida, al diagnóstico precoz y al manejo terapéutico adecuado de cada paciente en particular. Les brinda a los profesionales las herramientas necesarias para poder analizar e interpretar con rigor científico cada uno de los exámenes que, por programa, se les realizan a las gestantes.

1.3 Regulación molecular del desarrollo del riñón y de las vías urinarias.

El riñón se desarrolla a partir de interacciones recíprocas entre el conducto mesonéfrico y el mesénquima metanéfrico, de manera que al igual que en la mayor parte de los órganos, el proceso de diferenciación implica interacciones epitelio-mesénquima.³²

Las señales que proceden del mesénquima metanéfrico inducen a la yema ureteral a invadirlo e iniciar el proceso de ramificación que formará el sistema colector del riñón. De manera recíproca, la yema ureteral señala al mesénquima metanéfrico el momento de iniciar la condensación alrededor de las puntas de la yema ureteral, de modo que comienza la transición mesénquima-epitelio y continúa con una secuencia estereotipada de etapas morfológicas que acabarán con la formación de las nefronas.^{32, 36}

Este proceso está regulado genéticamente por los llamados genes del desarrollo renal, los cuales forman una cascada que codifican factores de

transcripción, factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular y moléculas de adherencia. Todos son responsables del control temporal y espacial en los diferentes procesos de la nefrogénesis. Muchos de ellos se expresan a nivel de otros tejidos en desarrollo, además del renal; lo cual explica las afectaciones en otros órganos.^{34, 37}

Diferentes genes y mecanismos moleculares están involucrados en este complejo proceso.^{32, 38, 39}

A nivel del mesénquima metanéfrico se expresa el factor neurotrófico derivado de las células gliales (glial cell-line derived neurotrophic factor, GDNF) y el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF, denominado factor de dispersión), los cuales inducen la formación de la yema ureteral y su ramificación mediante la activación de una molécula de superficie que traduce señales de crecimiento celular y diferenciación: el Receptor tyrosine kinase (RET), para el GDNF y los receptores MET para el HGF, que se expresan en el conducto de Wolff y en el epitelio de la yema ureteral. De manera que establecen vías de señalización recíprocas. Las yemas inducen al mesénquima a través del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) y de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP-7).^{32, 37, 40} Ambos factores de crecimiento bloquean la apoptosis y estimulan la proliferación en el mesénquima metanéfrico y al mismo tiempo mantienen la producción de WT1.^{32, 34}

La expresión del GDNF en el mesénquima metanéfrico es controlada directa o indirectamente por una compleja red de genes como sal-like gene 1 (SALL1), sine oculis homeobox homolog 1 (SIX1), eyes-absent homolog 1 (EYA1), paired box2 (PAX2), growth and differentiation factor 11 (Gdf11),

homeobox 11 (Hox11) y otros. Existen dos genes que suprimen la expresión de GDNF en la región anterior del mesénquima metanéfrico tales como Forkhead box protein c1/c2 (Foxc1/c2) y Slit homolog 2 (slit2) /Roundabout homolog2 (Robo2).⁴¹ Las células mesenquimales liberan la proteína gremlin 1 (GREM1) que es un inhibidor de la Bone Morphogenetic Proteins (BMP) de señalización e inhibe la formación del uréter.³⁷

El GDNF liberado se une a los receptores RET y α -1 de la familia-GDNF (GDNF-family receptor α 1, GFRA1), que son presentados por las células epiteliales del conducto mesonéfrico, señales que inducen la formación del uréter. En las células epiteliales del conducto mesonéfrico, la proteína tyrosine kinase inhibitor sprouty 1 (SPRY1) inhibe la activación de RET.³⁷

La unión de GDNF a RET activa las vías de transducción de señales MAPK y PI3K que son reguladas negativamente por SPROUTY1 (SPRY1) y PTEN respectivamente. SLIT2/ROBO2 y FOXC1 y FOXC2 inhiben la expresión del área espacial del GDNF en el mesénquima metanéfrico y limitan la evaginación de la yema ureteral a un único sitio.^{37, 41}

Durante la inducción nefronal, la señalización RET activa al gen WNT11 (WNT family member 11), paso importante para mantener la expresión de GDNF en el mesénquima metanéfrico mediante la retroalimentación positivo.⁴⁰ El gen WT1 que se expresa en el mesénquima codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo renal y regula al GDNF y al HGF, procesos que son sensibles a determinados factores del ambiente uterino.^{32, 39}

Los factores de transcripción vHNF1 (HNF1 beta) y GDNF desempeñan una función esencial en la inducción y la ramificación de la yema ureteral

(morfogénesis con ramificación). El receptor de GDNF, c-ret, se expresa en primer lugar en el conducto mesonéfrico pero más tarde se localiza en la punta de la yema ureteral. La ramificación subsiguiente está controlada por factores de transcripción como Emx2 y Pax2 y por señales de factores de crecimiento de las familias Wnt, FGF y BMP.⁴²

La proteína sine oculis homeobox homologue 2 (SIX2) suprime la tubulogénesis en las células precursoras renales que se encuentran en la corteza externa de los riñones en desarrollo.³⁷

El WNT9B y WNT6 se expresan en el tallo del uréter e inducen regulación positiva de los genes PAX2 y WNT4 en el mesénquima metanéfrico. El factor PAX2 promueve la condensación del mesénquima para la formación de los túbulos; el WNT4 es responsable de que el mesénquima condensado experimente la epitelización y se formen los túbulos. El WNT9B, además facilita la señalización canónica de β -catenina en el mesénquima metanéfrico. A partir de lo cual se activa una cascada molecular en la que participan el factor de crecimiento fibroblástico 8 (fibroblast growth factor 8, FGF8), la proteína LIM homeobox protein (LIM1 también conocida como LHX1).³²

El “cuerpo en forma de coma” se expande para formar el “cuerpo en forma de S” bajo el control de los factores de transcripción. Los segmentos distales crecen aún más y se diferencian para formar los túbulos distales (con una alta concentración de BRN1) y los túbulos intermedios (con altas concentraciones de BRN1 y de las proteínas Iroquois-class homeodomain, IRX1–3) que incluye al asa de Henle. NOTCH2 controla la formación del túbulo proximal. Los podocitos maduran bajo el control de factores de

transcripción tales como WT1 y LIM homeobox transcription factor 1 β (LMX1B) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (platelet-derived growth factor (PDGF) favorecen la diferenciación de las células mesangiales.³⁷

Las CAKUT se caracterizan por una alta variabilidad fenotípica entre casos y presencia de diferentes anomalías dentro de un mismo individuo.⁴³ Se sabe que los defectos genéticos subyacen a CAKUT y pueden tener una penetrancia incompleta o no y mutaciones genéticas idénticas podrían resultar en diferentes subfenotipos de CAKUT entre individuos e incluso dentro de la misma familia, un fenómeno conocido como expresividad variable.^{43, 44} Los factores epigenéticos y ambientales pueden afectar directamente el fenotipo CAKUT y muestran efectos indirectos en la clínica a largo plazo.^{45, 46}

1.4 Mecanismos epigenéticos en las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario

La epigenética investiga los cambios hereditarios causados por la activación y desactivación de los genes sin alteraciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) subyacente del organismo, que resultan en modificación de la expresión génica.⁴⁶ Dada la complejidad de los mecanismos moleculares orquestados encargados del desarrollo renal y del tracto urinario, la determinación de los factores epigenéticos que regulan la transcripción del ADN representan una importante oportunidad para comprender la etiología de CAKUT.^{43, 47}

Los mecanismos epigenéticos mejor estudiados en la enfermedad renal son la metilación de la citosina del ADN y modificación de la cola de histonas

(por ejemplo, acetilación, fosforilación, y metilación). Ambos mecanismos alteran la estructura de la cromatina y pueden activar o, recíprocamente, silenciar la expresión de genes reguladores clave que conducen a defectos en el desarrollo y diferenciación renal y del tracto urinario. Otro mecanismo epigenético relevante para el desarrollo de CAKUT incluye pequeños ácidos ribonucleicos (ARN) no codificantes, es decir, microARN [miRs] que se dirigen al ARNm y alteran la síntesis proteica por degradación de ARNm y / o inhibición de traducción.^{43, 48}

Las modificaciones epigenéticas han sido consideradas como un mecanismo que facilita la interacción entre los factores ambientales durante el desarrollo del genoma, lo cual puede tener un impacto en la susceptibilidad a determinadas enfermedades. Se considera importante el efecto potencial de las interacciones entre los factores ambientales, genéticos y epigenéticos en el desarrollo renal. El ambiente materno puede influir en los mecanismos epigenéticos y modular la expresión de genes esenciales en el desarrollo renal, lo que determina un incremento del riesgo de CAKUT.⁴⁵

1.5 Factores asociados al desarrollo de las CAKUT

El amplio espectro fenotípico de las CAKUT indica que se trata de un proceso complejo que depende de la interacción de numerosos factores, especialmente genéticos y ambientales. De forma global, se explica la aparición de estas anomalías congénitas del sistema renal por tres factores que no se excluyen mutuamente, sino que probablemente concurren como causa de CAKUT: una obstrucción del tracto urinario temprana en la formación renal, una anomalía global en el desarrollo embrionario renal secundario a mutaciones en los genes que lo controlan y la presencia de

alteraciones en el ambiente uterino secundarias a sustancias teratógenas o anomalías en la alimentación materna, entre otras.⁴⁹⁻⁵⁴

El útero es el primer hábitat de todo ser humano. Las condiciones uterinas son tan importantes como los genes, a la hora de determinar cuál será el desarrollo futuro de cada individuo. El proceso de la nefrogénesis no escapa a este fenómeno, mediado en muchas ocasiones por modificaciones epigenéticas.⁵⁵

Una variedad de agresiones que incluyen hiperglucemia, deficiencia de vitamina A (en el mundo en desarrollo) y exposición a cocaína y alcohol se asocian con un mayor riesgo de anomalías renales.⁴⁸

Los elevados niveles de glucosa sanguínea materna, incluso desde la etapa pregestacional se asocian a CAKUT y a otras anomalías del desarrollo, entre ellas las cardiovasculares, del sistema nervioso central y músculo esqueléticas. Aunque puede ser multifactorial, se relaciona con mutaciones a nivel del gen HNF1 β .^{30, 56} Estas u otras alteraciones en la expresión de genes específicos pueden comprometer la interacción recíproca entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico.

Algunos autores han señalado en los últimos años al estrés oxidativo como factor a tener en cuenta en la embriopatía diabética y otros consideran que la hiperglucemia durante el embarazo puede alterar el epigenoma embrionario y causar anomalías del desarrollo renal.⁵⁷⁻⁵⁹ Se recomienda lograr un adecuado control metabólico antes y durante el embarazo con valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 7 % o por debajo de 53 mmol/mol, en los países que utilizan esta unidad de medida.^{60, 61}

La obesidad materna desde el período pregestacional constituye un factor relacionado con las CAKUT. Sin embargo, la ganancia de peso excesiva no muestra resultados similares. Su riesgo se incrementa si se asocia a otros factores como la diabetes mellitus y el hábito de fumar.^{52, 62}

La obesidad materna y el sobrepeso materno pueden conducir a alteraciones epigenéticas durante el embarazo y estas alteraciones pueden influir en el fenotipo fetal y neonatal que aumentan el riesgo de trastornos metabólicos en etapas posteriores de la vida.⁶³ La certeza en este sentido, proviene de varios modelos de obesidad materna en animales. La evidencia derivada de los estudios clínicos es limitada, pero están asociados con una variedad de complicaciones del embarazo y se consideran riesgos importantes durante la gestación. Estas complicaciones incluyen hipertensión arterial (HTA) gestacional, preeclampsia, parto prematuro, diabetes mellitus gestacional, recién nacidos con bajo peso o macrosomía para la edad gestacional, una mayor prevalencia de muerte fetal y defectos congénitos.⁶⁴

Si bien la mayor parte de los estudios abordan la obesidad materna en relación con enfermedades crónicas en etapas posteriores de la vida, sobre todo los desórdenes metabólicos del adulto, las consecuencias nocivas de la obesidad no se limitan al contexto metabólico. En los últimos años se han realizado investigaciones que reportan la asociación entre la obesidad materna y fenotipos específicos de CAKUT.⁴⁹ Aunque no se conocen bien los mecanismos que explican estos efectos negativos de la obesidad, se considera probable que la inflamación crónica de bajo grado sea el vínculo

fundamental que incrementa las alteraciones endocrino-metabólicas propias de la gestación.^{46, 65}

En los últimos años se han encontrado evidencias en estudios realizados en animales, sobre el papel de los factores epigenéticos en el desarrollo renal. Se considera que algunas sustancias endocrinas que derivan del tejido adiposo o de la inflamación generalizada que acompaña a la obesidad, pueden inducir cambios epigenéticos que intervienen en la expresión de genes críticos para el desarrollo renal, donde la metilación del ADN juega un papel importante, mediado por enzimas de la familia metiltransferasas de ADN.^{49, 66-69}

Las madres con afectación en su estado nutricional, con dietas bajas en proteínas tienen riesgo de tener hijos con menor número de nefronas al nacer.³⁰

La hemoglobina, el peso corporal y el grosor del pliegue tricípital constituyen los elementos necesarios para evaluar el estado nutricional en general y en las embarazadas en particular. Se debe tener en cuenta en este caso, la ganancia de peso corporal durante el embarazo.⁵⁹

Las alteraciones experimentales en la composición de la dieta materna en ratas, en diferentes etapas de la gestación, afectan el número de nefronas en etapas posteriores, fundamentalmente con restricciones proteicas, lo cual sugiere un efecto en la programación fetal, específicamente en la nefrogénesis.⁵⁹

En relación a los micronutrientes, la disminución materna de hierro se asocia a reducción del peso al nacer, del número de nefronas y al desarrollo de HTA en la descendencia según estudios realizados en ratas.⁵⁹ Posiblemente

la anemia fetal puede dar lugar a un reducido aporte de oxígeno a los tejidos, alteraciones de la capacidad de respuesta a los glucocorticoides o a una disminución de los micronutrientes que puede afectar la nefrogénesis.^{39,}

⁵⁹ Se asocian las cifras bajas de hemoglobina durante el embarazo a retraso en el crecimiento del feto, abortos y anomalías del desarrollo fetal, dentro de ellas las CAKUT.⁴⁵

La disponibilidad de diferentes micronutrientes puede resultar en alteraciones en la metilación del ADN y la modificación de las histonas y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal.⁷⁰

Los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian con bajo peso al nacer, menor edad gestacional y mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida, tanto para la madre como para el niño. Algunos autores describen asociaciones con las CAKUT. Los mecanismos involucrados son poco conocidos, pero la regulación epigenética de la expresión génica puede desempeñar un papel importante.^{71, 72}

La exposición a sustancias y medicamentos teratógenos, así como las carencias nutricionales maternas, pueden afectar la formación y desarrollo de las nefronas. La deficiencia de vitamina A, hierro, así como la diabetes mellitus en la mujer gestante, especialmente en las primeras 20 semanas de gestación se asocian al desarrollo de las CAKUT en el feto. Probablemente estos factores provoquen alteraciones en la cascada de control genético de la nefrogénesis en el desarrollo embrionario renal, que determinan desorden en el crecimiento celular, control de muerte celular, señalización celular y

alteraciones en otros procesos morfogénicos básicos, además de que muchos pudieran actuar mediante la destrucción de tejidos o la muerte celular.⁷³⁻⁷⁵

A los medicamentos que actúan a nivel del sistema hematopoyético como las sales de hierro y el ácido fólico, se les atribuye un papel protector. El hierro es fundamental para prevenir y tratar la anemia por déficit de este mineral.⁴⁵

Los suplementos vitamínicos sobre todo los que contienen vitamina A deben ser prescritos con cautela; su metabolito, el ácido retinoico altera la nefrogénesis ya sea por depleción o por exceso.

En relación con el ácido fólico se considera que la ingesta de 400 mcg al día, incluso previo al embarazo, es importante para el proceso de síntesis y metilación del ADN durante la embriogénesis como elemento importante en la expresión génica. De ahí el efecto protector que se le atribuye sobre las anomalías del sistema nervioso central, específicamente los defectos de cierre del tubo neural.³⁰ Algunos autores le atribuyen al ácido fólico cierto efecto protector sobre las CAKUT, sin embargo, aunque no se conocen los mecanismos exactos, en otras revisiones realizadas, se considera un factor de riesgo para las mismas. Existen artículos publicados que lo asocian a doble sistema pielocalicial y al RVU.^{30, 49, 76} Los resultados son controversiales pero, tal vez, la dosis recibida por la gestante sea un aspecto a tener en cuenta.

La mayoría de las infecciones comunes que se producen durante el embarazo como las de piel, de las vías urinarias y del sistema respiratorio, generalmente no producen complicaciones graves. En los últimos dos años

la humanidad se ha visto afectada por la pandemia del SARS-Cov-2 con un elevado riesgo de complicaciones maternas, parto pretérmino, distres fetal y puede ocurrir la muerte fetal.^{77, 78} Aunque esta investigación no incluye este período de tiempo, la comunidad científica tiene la responsabilidad de continuar su trabajo en proyectos investigativos encaminados al estudio de los infantes nacidos de madres que padecieron esta enfermedad.

En relación con las arbovirosis se describe afectación fetal en la infección por el Zika con anomalías congénitas neurológicas, abortos espontáneos y muerte fetal. Se recomienda mantener seguimiento médico especializado a estos niños por la repercusión neurológica que pueden tener, sobre todo el Chikungunya y el Zika. No se describe asociación con las CAKUT.⁷⁹

La gestante puede presentar procesos infecciosos que se transmiten al feto antes o durante el parto, pueden ser de transmisión sexual o no. Muchos de ellas se asocian con el aborto, parto pretérmino, bajo peso al nacer y anomalías del desarrollo, aunque no resulta frecuente la asociación con las CAKUT.^{80, 81}

La comunidad científica considera que el mecanismo fisiopatológico de la formación de cálculos en niños y adultos con anomalías congénitas renales y del tracto urinario eran las infecciones y la afectación del flujo urinario. Los mecanismos han de ser necesariamente más complejos. En un artículo publicado por García Nieto y colaboradores⁸² en el 2016, se planteó la posibilidad de una asociación genética entre las CAKUT y la predisposición genética a la formación de cálculos renales. Ellos sustentan su teoría sobre la base de aspectos relacionados con la hipercalciuria renal y la nefrogénesis. Parten de investigaciones que plantean que en ratas con

formación de cálculos con hipercalciuria genética, se ha descrito un número mayor de receptores de vitamina D (VDR) en huesos e intestino. Hacen referencia a un estudio previo realizado en humanos donde se demostró que los monocitos periféricos en pacientes con hipercalciuria idiopática muestran un incremento de receptores de vitamina D, es decir, lo mismo que se había observado en las ratas con hipercalciuria, lo que les permitió concluir que la causa más probable sería un incremento en la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR. Por otra parte, el autor, en su análisis señala que la expresión del gen WT1 es crítica para el desarrollo genitourinario y su producto es un factor de transcripción que activa la expresión del gen VDR en células renales embrionarias humanas. En esta publicación, se tiene en cuenta que la mutación homocigota de este gen en ratones causa agenesia renal, probablemente como resultado de la pérdida de células del blastema metanéfrico y a que las mutaciones en el gen WT1 y el síndrome de Denys-Drash en humanos originan la agenesia renal. En este artículo se resalta, además, otro resultado importante de la ciencia, donde se exploró el papel endocrino de la vitamina D en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células renales durante el desarrollo, al tener en cuenta que la regulación positiva del VDR por el factor de transcripción WT1 puede mediar la apoptosis de células renales embrionarias en respuesta al 1,25(OH)2D3.

García Nieto y colaboradores⁸² han descrito una mayor incidencia de hipercalciuria en niños con agenesia renal unilateral, RVU, estenosis pieloureteral y quistes renales simples que en la población general, y una frecuencia mayor de antecedentes familiares de urolitiasis. Por lo que plantea que los niños de padres con urolitiasis, o con antecedentes

familiares de urolitiasis serían más susceptibles a anomalías en el desarrollo del riñón.

Una hipótesis ampliamente aceptada en la etiología de las CAKUT es que los genes esenciales para el desarrollo renal están sujetos a modificaciones genéticas, ambientales y epigenéticas que podrían alterar su regulación y resultar en una mayor susceptibilidad a CAKUT^{49, 69}. La agrupación familiar de CAKUT sugiere una importante contribución genética a su etiología⁸³. En una minoría de los casos de CAKUT, la influencia de un defecto genético es de hecho el factor causal determinante del trastorno. Estas formas monogénicas de CAKUT se explican principalmente por variantes de un solo gen patógeno (10-15 % de los casos). Los genes implicados con mayor frecuencia en CAKUT monogénico son PAX2, HNF1B y EYA1⁸⁴ y las mutaciones en otros genes representan cada uno, solo un pequeño porcentaje de casos⁸⁵. En los últimos años, se ha demostrado que variantes patogénicas en más de 50 genes causan CAKUT aisladas y sindrómicas, con un modelo de herencia autosómico dominante o en menor frecuencia, recesivo o ligado al cromosoma X^{85, 86}.

Las variantes patogénicas del número de copias (CNV) son una segunda causa importante de CAKUT monogénica. Las CNV son variaciones estructurales en el genoma de un individuo en forma de ganancias (duplicaciones) o pérdidas (deleciones) de fragmentos de ADN. Las CNV, que ocurren ampliamente en nuestros genomas, son una fuente importante de variación genética tanto normal como patógena y se ha demostrado que están involucradas en una amplia variedad de enfermedades humanas, incluidos los trastornos del desarrollo como CAKUT^{87, 88}. En un estudio

reciente, se identificaron NVC causantes de CAKUT conocidas en el 4,1 % de una serie de 2824 casos de CAKUT y las NVC nuevas se asociaron con un 2 % adicional de los casos⁸⁴.

Las CAKUT monogénicas se caracterizan por una importante variabilidad fenotípica, incluida la intraindividual e interindividual. En el primer caso, se refiere a la presencia de diferentes anomalías dentro del mismo individuo. Por ejemplo, los metanálisis han demostrado que uno de cada tres casos con agenesia renal unilateral o riñones displásicos multiquísticos tiene RVU u obstrucción de la unión ureteropélvica en el lado contralateral^{89, 90}. Además, se han informado fenotipos discordantes en gemelos monocigóticos, que tienen exactamente el mismo genotipo. La variabilidad interindividual es obvia a partir de la observación de que una variación patogénica idéntica puede resultar en diferentes subfenotipos de CAKUT y en gravedad variable, con o sin características extrarrenales, incluso dentro de la misma familia, lo que demuestra la compleja correlación genotipo-fenotipo en las CAKUT. En familias con CAKUT monogénicas, se han descrito fenotipos variables y penetrancia reducida^{54, 91}. Cualquiera que sea la causa de la expresividad variable, la observación de diferentes fenotipos de CAKUT en una misma familia aboga por abordar las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario como un grupo de trastornos fuertemente relacionados que pueden ocurrir juntos en la misma familia y son causados principalmente por el mismo defecto.

La obstrucción temprana del tracto urinario inferior en el feto constituye un factor importante en la etiología de las CAKUT. Puede provocar un aumento de la morbilidad perinatal al causar un desarrollo anormal de las vías

urinarias y en los casos de obstrucción severa bilateral ocurre un desarrollo insuficiente de los pulmones, secundario al oligohidramnios marcado que se presenta en estos casos.^{92, 93}

Según en el momento cronológico de la nefrogénesis en que se produzca la lesión y la información genética en cada feto en particular, será la alteración específica que se presente; de ahí el amplio espectro fenotípico de las CAKUT,^{36, 38} el cual se subdivide clínicamente en orden anatómico en defectos parenquimatosos del riñón, los defectos ureterales y las anomalías del tracto urinario inferior.⁴³

La clasificación se basa en la anatomía renal y de las vías urinarias. Se divide en tres grupos distribuidos en malformaciones del parénquima renal, que incluye a la agenesia renal, riñón supernumerario, hipoplasia, displasia (incluye la displasia renal multiquística), las anomalías relacionadas con la migración de los riñones donde se encuentran la ectopia renal y anomalías de fusión (riñón en herradura, riñón en torta) y las anomalías en el desarrollo del sistema colector entre las que se describen a las estenosis pieloureteral, duplicidad pieloureteral, mega uréter, uréter ectópico, RVU, estenosis ureterovesical, ureteroceles y valva de uretra posterior.^{7, 54, 94} Estos defectos pueden ser unilaterales o bilaterales y puede existir más de una CAKUT en un mismo paciente.⁴³

Esta clasificación tiene un valor práctico, al tener en cuenta que la afectación de la función renal depende en gran medida del fenotipo de la CAKUT y de su localización. Según la experiencia del equipo de trabajo de Nefrología Pediátrica resulta importante considerar dentro de esta clasificación al grupo de anomalías múltiples, las cuales pueden ser diferentes en relación con los

factores de riesgo, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de los pacientes acorde a los fenotipos asociados. Aspecto que ha sido considerado por otros autores.⁵⁴

1.6 Defectos congénitos renales y de las vías urinarias. Generalidades

La agenesia renal (AR) se produce como consecuencia de aberraciones en la interacción recíproca entre la yema ureteral y el mesénquima metanéfrico, que impiden la formación del riñón definitivo.³⁵

En su patogenia están implicados múltiples factores como las mutaciones de los genes implicados en el desarrollo renal. La agenesia renal bilateral representa la forma más grave y mortal de CAKUT. Se ha confirmado que solo tres genes tienen un papel causal en humanos (ITGA8, GREB1L y FGF20).⁹⁵

La afectación unilateral tiene una incidencia de 1/1000 nacimientos. Afecta más a los hombres (M/F:1.8/1). Generalmente es izquierda. Mientras que la afectación bilateral es menos frecuente (1/10 000 nacimientos) con predominio del sexo masculino (M/F:2.5/1) y mal pronóstico.³⁰

Se pueden asociar anomalías del riñón contralateral en el 32 al 50 % de los pacientes, la más frecuente es el RVU.³⁵ En ocasiones se presenta en el contexto de un síndrome genético.^{30, 41}

La hipoplasia renal es una entidad en la que se observa menor número de nefronas, pero sin componentes displásicos ni embrionarios, es decir, el riñón es estructuralmente normal. El diagnóstico de hipoplasia se establece ante la presencia de los criterios de reducción del tamaño renal, dos desviaciones estándar de la media según la edad, exclusión de daño renal en la gammagrafía renal realizada con el radiofármaco ácido

dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99 molar (99mTc-DMSA) y en los casos de hipoplasia renal unilateral debe existir hipertrofia compensadora del riñón contralateral.⁴¹

La hipoplasia puede presentarse aislada o como parte de un síndrome genético. Se asocia a bajo peso al nacer y prematuridad lo que incrementa el riesgo de HTA, proteinuria y enfermedades renales en etapas posteriores de la vida.⁴¹

El riñón displásico puede ser unilateral o bilateral. Es el resultado de una diferenciación metanéfrica anormal que resulta en la presencia de elementos primitivos de forma difusa, focal o segmentaria. Existen alteraciones histológicas específicas caracterizadas por una alteración marcada de la estructura normal de la nefrona, presencia de células indiferenciadas, vasos afinados, cartílagos metaplásicos, entre otras alteraciones.^{41, 96}

Si aparecen quistes, se denomina displasia renal quística y si hay una preponderancia de quistes, displasia renal multiquística (DRMQ). La aplasia renal puede ser en ocasiones el resultado de un estadio involucionado de riñón multiquístico. Los riñones displásicos pueden ser funcionales o estar anulados.^{96, 97} Pueden presentarse asociados a otras anomalías del tracto urinario en el 50 al 75 %, entre las que se destacan la hidronefrosis, riñón en herradura, duplicaciones renoureterales, megauréter obstructivo y RVU.⁴¹

Su incidencia es de 1 x 2 500 nacidos vivos y la mitad de ellos se diagnostican prenatalmente. La mayoría de los casos involucionan en los primeros años, incluso al nacer, como se demuestra en las ecografías posnatales realizadas de manera periódica.⁴¹ Otros autores reportan una incidencia mayor (1 x 4 300 nacidos vivos).⁹⁷ Es una causa frecuente de

masa renal palpable en recién nacidos; así como de pacientes monorreno funcional.³⁵

La etiología de la DRMQ no está bien definida pero se considera que puede ser secundaria a una formación alterada de la yema ureteral, a los teratógenos o a obstrucción del tracto urinario.¹⁸

Se describen cuatro variedades de DRMQ. La forma habitual clásica o típica se presenta si existe atresia de uréter y pelvis. Se caracteriza por la imagen en “racimo de uvas” en la ultrasonografía. En los casos que desarrollan atresia del tercio superior del uréter se desarrolla una gran pelvis rodeada de pequeños quistes denominada forma hidronefrótica de la DRMQ. Si los quistes son muy pequeños que pueden llegar a ser microscópicos, se desarrolla la variedad sólida de displasia. Existe, además, una forma segmentaria de DRMQ, que se produce si existe un doble sistema colector. La forma típica se considera en los pacientes que la displasia afecta el segmento superior de un doble sistema, de lo contrario se describe como atípica.⁹⁸

La migración y la rotación renal se completan en la novena semana de gestación. Las CAKUT relacionadas con la posición y en la fusión son el resultado de la interrupción de la migración embriológica normal de los riñones.^{31, 35}

En el riñón ectópico no ocurre la rotación de anterior a medial, situándose por tanto la pelvis más anterior. Puede estar asociado a vasos aberrantes lo cual incrementa el riesgo de obstrucción.^{99, 100}

La ectopia renal simple ocurre si el riñón no asciende desde la pelvis hacia la fosa renal (a nivel de la segunda vértebra lumbar).³⁰ Si cruzan la línea

media se denomina ectopia renal cruzada y puede presentarse con o sin fusión al riñón contralateral.¹⁰¹ Generalmente se localiza a nivel de la pelvis, suele tener una función disminuida ^{35, 102, 103}.

Las anomalías de la fusión renal ocurren si una porción de un riñón se fusiona con el contralateral. La anomalía de fusión más frecuente es el riñón en herradura, con una incidencia entre 1 x 400 y 1 x 800 recién nacidos vivos, según diferentes series y predomina en el sexo masculino. ³⁵ Esta fusión implica una falta de rotación, por lo que presentan variaciones en el origen de sus vasos sanguíneos.^{35, 104}

Hay una asociación frecuente con otras anomalías urológicas, con más frecuencia el RVU (26-32 %). Se describe que entre el 8-15 % de los pacientes pueden tener hidronefrosis, la cual puede llegar a ser obstructiva en el 30 % de los casos. ³⁵

El riñón en torta no es frecuente. Su incidencia no se conoce con exactitud.⁴⁷

La estenosis de la unión pieloureteral (EPU) es la causa más frecuente de obstrucción en el tracto urinario superior. Actualmente, la mayoría de los casos se diagnostican prenatalmente como hidronefrosis.¹⁰⁵ Se puede manifestar en niños como masa abdominal palpable, infección urinaria, hematuria o molestias gastrointestinales. De las masas abdominales en niños menores de un año el 50 % son de origen renal y el 40 % de ellas son secundarias a EPU.¹⁰⁶

Los pacientes con duplicidades del sistema pielocalicial pueden tener diferentes variantes. Se producen por una duplicación de la yema ureteral. Son relativamente frecuentes, se reportan en el 5 % de las autopsias al azar, con mayor frecuencia en el sexo femenino. Pueden variar desde una simple

bifurcación de una pelvis extrarrenal hasta la bifurcación total del uréter. Generalmente son asintomáticas, pero puede tener complicaciones que requieren tratamiento. Puede asociarse una obstrucción del sistema superior con RVU del inferior.^{30, 107, 108}

El término megauréter es un término descriptivo para un uréter dilatado (mayor de 7mm).¹⁰⁹ El megauréter primario se debe a una alteración funcional o anatómica que afecta a la unión ureterovesical. Se puede dividir en megauréter obstructivo no refluente, megauréter no obstruido y refluente, megauréter refluente y obstructivo y megauréter no refluente y no obstructivo.⁷

El megauréter constituye aproximadamente el 20 % de los casos de hidronefrosis en el neonato, es la segunda causa luego de la EPU. La mayoría son del tipo megauréteres refluentes no obstructivos. La incidencia de megauréter primario es de 0,36 cada 1 000 nacidos vivos.¹⁰⁹

La dilatación quística del segmento intravesical del uréter se denomina ureterocele. El 80 % se asocia al polo superior de un riñón duplicado y el 60% tiene un orificio ectópico en la uretra. La forma de presentación más frecuente es la infección urinaria en los primeros meses de vida, aunque puede ser detectado en las ecografías prenatales. Otra forma menos frecuente de manifestación es la obstrucción de la uretra, sin embargo, en niñas constituye la causa más frecuente de obstrucción uretral. Se debe realizar uretrocistografía miccional a todos los pacientes porque el 50 % del polo inferior ipsolateral y el 25 % contralateral tienen RVU.^{7, 110}

Se habla de uréter ectópico si el orificio ureteral acaba en una posición caudal a su inserción normal en el trígono. Generalmente se localiza en el

trayecto de formación de los conductos mesonéfricos. Eso implica que en niños el meato ureteral se puede situar desde la región uretral de los conductos eyaculadores hasta el epidídimo y en las niñas desde el cuello vesical hasta la uretra, vagina o más infrecuente el cérvix o el útero. Puede asociarse a anomalías del sistema reproductor femenino.^{31, 111}

El RVU es el flujo retrógrado anormal de la orina vesical hacia el tracto urinario superior a través de una unión ureterovesical incompetente, de forma primaria con base genética o secundario a cualquier alteración estructural o funcional que compromete la integridad del mecanismo antirreflujo de la unión ureterovesical.^{112, 113}

La clasificación internacional en cinco grados se basa en las imágenes de la uretrocistografía miccional. El grado I no alcanza el sistema pielocalicial, el grado II lo alcanza, pero no lo dilata, en el grado III existe ligera dilatación de uréter y pelvis con nulo o leve abombamiento de los fórnixes, el grado IV se observa moderada dilatación y tortuosidad del uréter, asociado a moderada dilatación de pelvis y cálices con pérdida del ángulo del fórnix, pero mantiene las impresiones papilares en la mayoría de los cálices. En el grado V existe gran dilatación y tortuosidad del uréter, pelvis globulosa y pérdida total de la morfología calicial. Las impresiones papilares no son visibles en la mayoría de los cálices.^{7, 112, 113}

Su incidencia se calcula entre el 0,4 y el 1,8 % en niños aparentemente sanos y del 25 al 50 % en los que han tenido un cuadro de infecciones urinarias febriles. Se diagnostica en el 38 % de los niños con hidronefrosis prenatal y en el 42 % de los que tienen dilatación de vías urinarias detectadas postnatalmente.¹¹⁴

El tratamiento está dirigido a evitar la formación de cicatrices para prevenir la pérdida de la función renal.⁷

La valva de uretra posterior (VUP) es la causa más frecuente de obstrucción congénita a la salida vesical en el niño. Puede ser responsable de un amplio espectro de daños en todo el tracto urinario.¹¹⁵ Las válvulas son membranas obstructivas en la luz de la uretra que se extienden desde el veru montanum distalmente. Solo ocurren en varones y son la primera causa de fallo renal y trasplante en la población pediátrica. La incidencia es de 1/ 5 000-8 000 varones. Últimamente, se ha referido en 1/1 250 en ecos fetales. Puede estar asociado a RVU y a diferentes grados de ureterohidronefrosis, y disfunción vesical.^{31, 116}

La evolución de la ERC en los pacientes cuya etiología es algún tipo de anomalía del desarrollo renal depende del tipo y severidad de dicha malformación, lo cual determina el número de nefronas al nacimiento y en gran medida el desarrollo de cicatrices renales. Estos factores constituyen un riesgo para la disminución del FG, generalmente asociados a la hipoplasia renal y a diferentes grados de displasia.^{36, 117-119} Se reporta que entre el 2 y 7 % de los adultos con ERCT obedecen a una CAKUT. ^{36, 118}

Los exámenes de imágenes son importantes en el estudio de las anomalías del desarrollo renal. Sus resultados deben ser evaluados en el contexto clínico de cada paciente.

La ultrasonografía renal constituye la investigación inicial para las CAKUT. Se debe evaluar el número, morfología y topografía renal, valoración del tamaño renal, características del parénquima y sus variaciones normales con la edad, alteraciones focales o difusas del contorno renal, ectasia de la vía

urinaria (pelvis, uréteres) y características vesicales (forma, tamaño, paredes y contenido). Pero su sensibilidad para diagnosticar el RVU, las anomalías del parénquima y las cicatrices renales es baja.^{97, 120}

Las CAKUT, en su mayoría, se diagnostican desde la etapa prenatal mediante el ultrasonido. A pesar de que estos estudios tienen una repercusión positiva en la evolución natural de la enfermedad, resulta difícil establecer un pronóstico en esta etapa. El grado de dilatación del tracto urinario no siempre se correlaciona con el pronóstico. La dilatación del tracto urinario es un proceso dinámico que no solo puede variar con el tiempo, sino que también está influenciado por otros factores.^{116, 120}

Recientemente, el ultrasonido postnatal ha sido reportado como un método efectivo para la detección e intervención temprana de las CAKUT. Esta técnica permite confirmar las anomalías del desarrollo renal diagnosticadas prenatalmente y detectar las que no se diagnosticaron en esta etapa. Se utiliza en algunos países en la pesquisa de las CAKUT en pacientes con otras anomalías congénitas como las cardiovasculares.^{118, 121-123}

1.7 Predicción relacionada con las CAKUT

El estudio predictivo es un proceso que utiliza el análisis de datos para realizar predicciones basadas en ellos. Agrupa una variedad de técnicas estadísticas de modelización, aprendizaje automático y minería de datos que analiza la información actual e histórica para hacer predicciones acerca del futuro o acontecimientos no conocidos.¹²⁴

Las enfermedades crónicas que afectan a la sociedad están asociadas a diferentes factores de riesgo que pueden cambiar con el tiempo. Las acciones encaminadas a modificarlos pueden contribuir al control de

enfermedades específicas y a la salud a largo plazo. Las estrategias de trabajo en la práctica médica diaria, orientadas sobre la base de los resultados obtenidos mediante este tipo de investigaciones, permitirán minimizar los futuros riesgos individuales de enfermedad y efectos adversos para la salud.¹²⁵

El análisis de regresión es una técnica estadística para estudiar la relación entre variables. Tanto en el caso de dos variables (regresión simple) como en el caso de más de dos variables (regresión múltiple). El análisis puede utilizarse para explorar y cuantificar la relación entre una variable llamada dependiente o criterio (Y) y una o más variables llamadas independientes, predictoras o regresoras (X_1, X_2, \dots, X_n), así como para desarrollar una ecuación lineal con fines predictivos. En problemas de regresión se dispone de una serie de datos de entrenamiento que representan las entradas y las correspondientes salidas de un sistema lineal o no lineal. El objetivo de la regresión es descubrir la relación funcional entre la entrada y la salida de este sistema, para poder así predecir la salida del sistema ante la presencia de un dato de entrada nuevo.¹²⁵

El análisis de los diferentes factores de riesgo asociados a las CAKUT ha permitido la predicción de aspectos importantes de este tipo de anomalía congénita relacionados con el diagnóstico, complicaciones, necesidad de tratamiento quirúrgico y pronóstico.^{53, 118, 126-133} Estos resultados han sido posibles porque en los últimos tiempos los métodos estadísticos y modelos matemáticos se han perfeccionado y permiten obtener resultados más confiables respecto a los estudios predictivos, en general, y en las Ciencias Médicas. en particular.

Diferentes autores para construir un índice predictivo realizan un análisis bivariado, con el objetivo de determinar la fuerza de asociación de los factores de riesgo (variable independiente) a una variable en estudio, que es la dependiente. Mediante la utilización de la regresión logística multivariada se obtiene el índice predictivo a partir del cual se diseña la escala, instrumento útil en la práctica médica diaria, pero que debe ser sometida a un proceso de validación.^{118, 126, 127, 134}

1.8 Conclusiones del capítulo

A partir de un estudio detallado de las posiciones de diferentes autores sobre la etiología de la ERC en infantes menores de cinco años, señalan las CAKUT como la principal etiología y significan el diagnóstico precoz desde el embarazo, a partir del análisis de los factores de riesgo asociados a tener hijos con este tipo de anomalía congénita.

Capítulo II
Diseño
metodológico

CAPÍTULO II DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Aspectos generales del estudio

En esta investigación se realizó un estudio de casos y controles a partir de los factores de riesgo de anomalías del desarrollo renal presentes en infantes o fetos con CAKUT. Se efectuó en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara, en el período comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2019.

2.2 Grupo de pacientes estudiados

El grupo de pacientes a estudiar se determinó del siguiente modo:

A la totalidad de los pacientes que asistieron a consulta de Nefrología, en la mencionada institución hospitalaria con criterios clínicos o sonográficos de sospecha de CAKUT, se les realizaron los estudios correspondientes para precisar el diagnóstico específico en cada caso en particular, de ellos se seleccionaron los que recibieron diagnóstico de algún tipo de CAKUT. A este grupo se añadió el de los fetos diagnosticados con CAKUT que cumplían los criterios para interrupción de embarazo. Se revisaron los registros de genética provincial: Registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC) y el Registro cubano prenatal de malformaciones congénitas RECUPREMAC), así como los protocolos de necropsias del Hospital Gineco-Obstétrico Mariana Grajales de la ciudad de Santa Clara a partir del año 2010, lo cual permitió obtener información sobre estos casos.

Se les solicitó consentimiento informado a los padres para participar en la investigación, al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Gineco-Obstétrico Mariana Grajales y al Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara que permitieron el acceso y revisión de los registros médicos y aportaron información necesaria para la investigación. (Anexo 1, 2 y 3)

Criterios de salida:

- No obtener la información necesaria para la investigación.
- No asistir a consulta de seguimiento.
- Solicitud de los padres de no continuar en la investigación.

Se estudiaron 299 infantes y 28 fetos que tenían algún tipo de anomalía del desarrollo renal para un total de 327 que conformaron el grupo de estudio. El grupo de control fue de 787 niños, aproximadamente dos controles por cada caso. Se tuvo en cuenta la representatividad, simultaneidad y homogeneidad respecto a los casos. De manera que se escogieron pacientes atendidos en el mismo centro hospitalario con enfermedades respiratorias e infección de piel y partes blandas sin complicaciones y que no tenían CAKUT, lo cual se evaluó mediante el método clínico y se confirmó con la realización de ultrasonido renal. Se tuvo en cuenta, además, la edad (con diferencia de hasta tres años), sexo y zona de residencia.

2.3 Diseño

A partir de un Índice predictivo elaborado mediante el análisis de los factores de riesgo asociados a CAKUT, se construyó una escala de estratificación del riesgo de tener hijos con este tipo de anomalía congénita.

Los instrumentos desarrollados tienen utilidad en el diagnóstico desde la etapa prenatal de la ERC oculta en Pediatría secundaria a CAKUT, principal etiología en infantes por debajo de los cinco años de edad.

Para el procesamiento estadístico se conformaron dos grupos, uno de ellos para la derivación del índice predictivo (muestra de entrenamiento) que incluyó a 656 pacientes del municipio Santa Clara (164 con CAKUT y 492 sin CAKUT). El grupo para la validación (muestra de prueba) quedó conformado por los pacientes del resto de los municipios de la provincia de Villa Clara (458 en total, de los cuales 163 tenían CAKUT y 295 no las tenían).

Para cumplimentar lo antes descrito se combinaron métodos teóricos y empíricos de la investigación científica a partir de la concepción dialéctico – materialista.

Los métodos que se emplearon fueron los siguientes:

En el nivel teórico

Análisis documental: permitió conformar el marco teórico conceptual de la investigación, así como estudiar los presupuestos teóricos sobre el proceso de la nefrogénesis, los mecanismos genéticos responsables de su control, la mutaciones genéticas y factores epigenéticos que forman parte de la etiología multifactorial de las CAKUT.

Análisis y síntesis: contribuyó a profundizar en el objeto de estudio como un todo y en sus partes integrantes, permitió su descomposición y unión, lo que enriqueció el proceso investigativo sobre los factores de riesgo asociados a la presentación de las CAKUT.

Inducción y deducción: empleado para el estudio de cada uno de los fundamentos teóricos. A partir del análisis de características particulares se

pudo hacer integraciones valorativas desde los referentes estudiados que permitieron posteriormente realizar generalizaciones teóricas importantes.

Enfoque sistémico: se utilizó para establecer las relaciones entre los diferentes componentes en el proceso para el diagnóstico de las CAKUT y la aplicación sistémica del índice para la determinación de los factores predictivos.

Indagaciones del nivel empírico

Entrevista: este método permitió obtener la información respecto a las diferentes variables que se estudiaron en los padres y familiares del infante de interés para la investigación.

Observación: permitió determinar los aspectos recogidos en la historia clínica ambulatoria que hizo posible constatar los datos obtenidos mediante la entrevista de cada paciente en lo particular.

Criterio de Expertos: empleado para la valoración de las variables a incluir en el estudio con el objetivo de obtener el índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo de tener hijos con CAKUT, así como de las posiciones teóricas y metodológicas en que se sustenta, de su pertinencia, de la viabilidad y factibilidad de su cumplimiento en aras de mejorar el proceso de atención a niños con defectos congénitos renales y de las vías urinarias (Anexo 4).

En el nivel estadístico

Se realizó el análisis bivariado para la comparación de los grupos (Casos y Controles) según variables del estudio. Se determinó la fortaleza de la asociación de cada una de estas con la presencia de CAKUT a través del valor del OR que se obtuvo a partir de la regresión logística binaria simple.

Se efectuó un análisis de regresión logística binaria multivariada, en el que la presencia de CAKUT fue la variable dependiente y se elaboró un índice predictivo. Se valoró su rendimiento y a partir de este se construyó la escala de estratificación del riesgo de tener hijos con CAKUT; se sometieron a validación interna por el método de división de datos.¹³⁵⁻¹³⁸

Todos estos aspectos permitieron alcanzar cada uno de los objetivos propuestos.

2.4 Selección y definición de las variables

Para el proceso de selección de las variables se identificaron las que hipotéticamente estaban asociadas a las CAKUT. Para ello se utilizaron dos vías: la revisión de la literatura sobre el tema y la consulta a expertos.

El panel de expertos estuvo compuesto por 13 especialistas procedentes de varios hospitales con servicios médicos encargados de la atención de infantes con enfermedades renales y anomalías congénitas: Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico de Centro Habana (centro de referencia nacional), Hospital Pediátrico "William Soler", Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", Hospital Pediátrico de Camagüey "Dr. Eduardo Agramonte Piña" (centro de referencia territorial), Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Villa Clara y el Centro Provincial de Genética Médica en Villa Clara.

Los profesores poseen un aval científico y docente que los acredita como expertos. De ellos, uno es Doctor en Ciencias Médicas, diez son Máster, tres son Profesores Consultantes, dos son Titulares y siete son Especialistas de Segundo Grado. Poseen numerosas publicaciones, han impartido cursos de carácter nacional e internacional. Tres de los expertos tienen más de 30

años de experiencia, cuatro entre 20 y 30 años. El resto tiene más de 12 años de trabajo ininterrumpido dedicado la atención de pacientes con estas enfermedades y de labor docente, por lo que han contribuido durante décadas a la formación académica y humanística de innumerables especialistas cubanos y de otros países.

En este proceso cada experto proporcionó su opinión de forma individual para no tener influencia de otros especialistas.

2.5 Operacionalización de las variables

- Municipio: variable cualitativa nominal politómica.

Unidad geográfica (espacial) de la provincia de Villa Clara, de procedencia del paciente en el momento del diagnóstico.

Categorías: cada uno de los trece municipios de la provincia de Villa Clara. Corralillo, Quemado de Güines, Sagua La Grande, Encrucijada, Camajuaní, Caibarién, Remedios, Placetas, Santa Clara, Cifuentes, Santo Domingo, Ranchuelo y Manicaragua.

- Año de nacimiento: variable cualitativa ordinal

Año en que nace el infante, se interrumpe el embarazo por indicación médica o fallece intraútero, expresado en números.

- Clasificación de las CAKUT: variable cualitativa nominal politómica.

Clasificación acorde a la anatomía renal y de las vías urinarias.^{7, 54, 94}

Categorías:

- Anomalías del parénquima renal
- Anomalías de la migración embrionaria renal
- Anomalías del sistema colector renal

➤ Anomalías múltiples

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.

Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.

Categorías:

➤ Masculino

➤ Femenino

- Grupo de edad al diagnóstico: variable cualitativa ordinal.

Se corresponde con la edad al momento del diagnóstico, ya sea prenatal o post natal

Categorías:

➤ Prenatal

➤ Menor de un año

➤ Desde uno a cinco años.

➤ Mayor de cinco años.

- Nacido vivo: Variable cualitativa nominal dicotómica.

Es el producto de la concepción que después de su expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre, respira o manifiesta cualquier otro signo de vida.

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- Edad gestacional: variable cualitativa ordinal.

Definida según el tiempo de duración del embarazo en el nacido vivo

Categorías:

- Pretérmino: menos de 37 semanas.
- A término: entre 37 y hasta 41 semanas.
- Post- término: 42 o más semanas.
- Clasificación del peso al nacer: variable cualitativa ordinal

Grupo de pertenencia según el peso del recién nacido vivo

Categorías:

- Bajo peso: menos de 2500 gramos.
- Normopeso: Desde 2500 hasta 4000 gramos.
- Macrosómicos: mayor de 4000 gramos
- Riñón con anomalía congénita: Variable cualitativa nominal dicotómica.

Presencia de anomalía del desarrollo renal.

Categorías:

- Sí
- No
- Edad materna: variable cuantitativa discreta

Tiempo que ha vivido la madre, expresado en años.

- Grupo de edad materna: variable cualitativa ordinal.

Grupo en que se agrupa, acorde al tiempo que ha vivido la madre, expresado en años.

Categorías:

- Menor o igual a 20 años
- Mayor de 20 y menor de 35 años

➤ Mayor o igual a 35 años

- Antecedentes familiares de CAKUT: variable cualitativa nominal dicotómica.

Es el registro de antecedentes médicos de CAKUT en otros miembros de la familia.

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- Antecedente familiar de litiasis renal: variable cualitativa nominal dicotómica.

Es el registro de antecedentes médicos de litiasis renal, en otros miembros de la familia.

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- Tratamientos de fertilidad: variable cualitativa nominal dicotómica.

Es un conjunto de tratamientos médicos que tienen como objetivo favorecer el embarazo en caso de que existan problemas de fertilidad femeninos, masculinos o ambos.

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- Consumo de alcohol durante el embarazo: variable cualitativa nominal dicotómica.

Ingerir bebidas alcohólicas durante la gestación.

Categorías:

- Sí
- No
- Hábito de fumar: variable cualitativa nominal dicotómica.

Exposición e inhalación del humo del cigarro, ya sea de manera involuntaria (fumador pasivo) o de manera voluntaria (fumador activo).

Categorías:

- Sí
- No
- Anemia: variable cualitativa nominal dicotómica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera si la hemoglobina es inferior de 11 g/dl en el primer y tercer trimestre y menor de 10,5 g/dl en el segundo trimestre.^{139, 140}

Categorías:

- Sí
- No
- Infecciones durante la gestación: variable cualitativa nominal dicotómica

Manifestaciones clínicas y resultados de los exámenes complementarios característicos de infecciones por virus, bacterias, hongos o parásitos que se asocian a CAKUT.

Categorías:

- Sí

➤ No

- HTA crónica: variable cualitativa nominal dicotómica.

HTA previa al embarazo o que se descubre antes de la semana 20 de edad gestacional en dos o más tomas.¹⁴¹⁻¹⁴³

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- HTA gestacional: variable cualitativa nominal dicotómica.

Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos o más tomas después de las 20 semanas de gestación. Las cifras retornan en las primeras seis semanas postparto.¹⁴¹⁻¹⁴³

Categorías:

➤ Sí

➤ No

- Diabetes Mellitus pregestacional: variable cualitativa nominal dicotómica.

Se presenta desde antes del embarazo, o la que se diagnostica durante este, antes de las 24 semanas, según los criterios de la OMS para diagnosticar la diabetes mellitus en la población general:⁶¹

✓ Glucemia al azar $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) con síntomas clásicos de diabetes mellitus (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso).

✓ Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) en dos o más ocasiones

- ✓ Glucemia $\geq 11,1$ mmol/L a las 2 h de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO).

Categorías:

- Si
 - No
- Diabetes Mellitus gestacional: variable cualitativa nominal dicotómica. Alteración del metabolismo de la glucosa, que aparece después de las 24 semanas de embarazo. Para su diagnóstico, se tendrán en cuenta los criterios siguientes:⁶¹

- ✓ Glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) como mínimo en 2 ocasiones, separadas por un intervalo de una semana.

- ✓ Glucemia $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL) a las 2 h de una PTGO (glucosa anhidra, 75 g).

Categorías:

- Sí
 - No
- Malnutrición materna por exceso: variable cualitativa nominal dicotómica.

Se utilizó la clasificación del índice de masa corporal (IMC) durante la gestación. Según la recomendación de la OMS:¹⁴⁴

- ✓ Sobrepeso: 25,0- 29,9 kg / m²

- ✓ Obesidad: ≥ 30 kg / m²

Categorías:

- Sí

➤ No

La información fue recogida en un formulario confeccionado al efecto.

(Anexo 5)

Organización sistémica

Los pacientes acudieron a consulta de Nefrología Pediátrica procedentes de su área de salud con previa evaluación del Especialista de Pediatría del Grupo Básico de Trabajo, los egresados del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda o del servicio de Neonatología del Hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales, así como de la consulta de Genética Médica y de Urología Pediátrica con diagnóstico confirmado o probable de CAKUT.

La asistencia médica de estos infantes fue realizada por un nefrólogo pediatra integrante del equipo de investigación. Durante el seguimiento en consulta se utilizó el método clínico y se realizaron los estudios complementarios necesarios para definir el diagnóstico de CAKUT.

Técnica y procedimientos

Ultrasonido

El ultrasonido renal prenatal se realizó en un equipo de ultrasonido bidimensional en cada uno de los trimestres del embarazo por un especialista en Imagenología en la atención primaria de salud según protocolo establecido.

El estudio sonográfico postnatal se efectuó en el segundo nivel de asistencia médica con similar tecnología por un especialista en Imagenología del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, acreditado para la realización de exámenes diagnósticos a los infantes.

Procesamiento de la Uretrocistografía miccional (UCM)

La UCM se realizó a los pacientes con dilatación pielocalicial detectada prenatalmente y que se mantuvo en el ultrasonido renal postnatal, en los que se detectó dilatación pielocalicial acompañada o no de dilatación ureteral, en los infantes con asimetría y ectopia renales en el ultrasonido renal que se hizo luego del nacimiento, así como en los que presentaron infección urinaria recurrente, aunque no tuvieran alteraciones en el ultrasonido renal y vesical.

Para ello se utilizó la técnica estándar con llenado completo de la vejiga previo cálculo de la capacidad vesical bajo pantalla de televisión y toma de vistas en fase de llenado y de micción espontánea. Este estudio se realizó en presencia de un especialista en Imagenología y siempre con cultivos negativos de la orina realizados en los siete días previos a la misma.

Procesamiento de la Gammagrafía renal (GG)

GG Estática con ^{99m}Tc -DMSA: Se administró una dosis endovenosa de aproximadamente 90 Bq de ^{99m}Tc -DMSA, posterior a esto se le recomendó al paciente aumentar ingestión de líquidos y evacuar la vejiga inmediatamente antes de comenzar el estudio y luego de forma frecuente.

Se colocó al paciente en la cámara gamma y se obtuvieron las imágenes entre 3 y 5 horas de la inyección del radioisótopo. Se tomaron 3 o 4 vistas en dependencia del caso: posterior (300 Kilo conteos), oblicua posterior izquierda, oblicua posterior derecha con 150 Kilo conteos cada una y anterior solo si se sospechó ectopia renal.

El resultado se emitió a partir del criterio del especialista en Medicina Nuclear y se valoró por un nefrólogo pediatra.

GG Dinámica con mercapto acetil triglicina marcado con tecnecio 99 molar (99mTc -MAG 3).

El estudio no necesitó preparación previa, pero sí un adecuado estado de hidratación y evitar los movimientos durante la realización del mismo. Se utilizó 99mTc MAG3) a dosis pediátrica. La administración del radiofármaco se realizó en bolo por vía intravenosa con el paciente colocado bajo cámara. En los estudios de MAG3 basal se administró furosemida 0,5 mg/kg peso endovenosa en caso de no existir o completarse la fase excretora, siempre previo control de la tensión arterial. En los niños la dosis fue ajustada 1,0 mg/kg peso.

Paciente en decúbito supino, el detector en proyección postero-anterior centrado en fosa lumbar.

El resultado se emitió a partir del criterio de un especialista en Medicina Nuclear y se valoró por el nefrólogo pediatra.

2.6 Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Los datos se registraron en un fichero para ser procesados posteriormente mediante el software estadístico SPSS versión 21.0.

Para la decisión estadística de todas las pruebas aplicadas se utilizaron los niveles de significación del 1 % o del 5 % (alfa igual a 0.01 o 0.05).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínico-epidemiológicas con el uso de las medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes). Se utilizó la prueba de Ji cuadrado de homogeneidad para probar o rechazar la hipótesis de que existe homogeneidad en la distribución de la variable clasificación de CAKUT entre los grupos de los nacidos vivos o no (interrupción del embarazo o muerte

fetal). Este análisis permitió caracterizar a los pacientes con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.

2.6.1 Valoración por criterios de expertos de la relevancia de los factores de riesgo asociados a CAKUT

Las valoraciones de los expertos fueron procesadas por el software PROCE-SA_CE (2013) adjunto a los trabajos desarrollados por Crespo y al que se hace referencia en el texto " Expertos y Prospectiva en la investigación pedagógica".¹³⁸

2.6.2 Construcción del índice predictivo

Un índice de predicción multivariado para el diagnóstico puede estar dado por una ecuación matemática que relaciona múltiples predictores con la probabilidad de la ocurrencia futura de un resultado de interés.

Antes de ejecutar la técnica estadística principal (modelo de regresión logística binaria múltiple) se realizó el análisis bivariado para la comparación de los grupos (Casos y Controles) según variables del estudio, como parte del proceso de la selección de predictores.

Las pruebas estadísticas correspondiente a esta primera selección, fueron utilizadas en correspondencia a la escala de medición de la variable y al cumplimiento de los supuestos de estas.

Se calculó la mediana de la edad materna como medida de tendencia central en ambos grupos, así como el rango intercuartílico y se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparar la mediana de la edad materna en casos y controles. Esta prueba es considerada una alternativa no paramétrica de la prueba t de Student para dos muestras independientes en el caso que no se

cumple el requisito de la distribución normal de la variable en los grupos de comparación. Contrasta los rangos promedios.

La hipótesis nula (H_0) en este caso es que no existían diferencias en las medianas de la edad materna entre los grupos de madres que tuvieron hijos con CAKUT y las madres cuyos hijos no nacieron con este tipo de anomalía congénita. La hipótesis alternativa (H_1) fue que sí existían diferencias en la distribución de esta variable en cada grupo.

La prueba de Ji cuadrado de homogeneidad se realizó para probar la hipótesis referida a los patrones de comportamiento de frecuencias relacionadas con variables cualitativas, verifica la semejanza de dos o varios grupos respecto a la distribución de una variable cualitativa. Los tamaños de las muestras de cada grupo se calcularon de antemano y después de seleccionadas las mismas se clasifican las unidades de análisis respecto a la variable cuya distribución será objeto de comparación. A partir de una tabla de contingencia se obtuvieron las frecuencias observadas y esperadas bajo el supuesto de homogeneidad, cuyas diferencias formaron parte del estadígrafo de esta prueba, el cual tiene distribución Ji-cuadrado si la hipótesis nula (los grupos son homogéneos) es verdadera.

En el presente estudio se utilizó esta prueba para verificar si las distribuciones de frecuencia de las variables: sexo del infante, hábito de fumar en la madre, antecedente familiar de CAKUT y de litiasis, anemia, HTA crónica y gestacional, diabetes mellitus gestacional y pregestacional y malnutrición por exceso tenían diferencias entre los grupos (con y sin CAKUT). La H_0 refiere a que los grupos son homogéneos respecto a las distribuciones de estas variables.

Además, se realizó la regresión logística binaria simple para determinar la fortaleza de la asociación entre los posibles factores de riesgo (variables independientes) de CAKUT (variable dependiente) a través de la determinación de la razón de ventajas u odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (95 %).

Las variables en las que los grupos exhibieron diferencias significativas, así como en aquellos que los intervalos de confianza para el OR no contenían el valor de uno, pasaron a una segunda etapa del análisis.

Se realizó una regresión logística binaria multivariada a partir de los datos correspondientes a la muestra de entrenamiento o derivación, para la construcción del índice predictivo, donde la variable presencia de CAKUT fue la variable dependiente (1: presente, 0: ausente) y los factores de riesgo seleccionados en la etapa anterior fueron considerados como variables independientes.

Para la selección de las variables que se incluyeron en el índice predictivo se utilizó el método de selección automática hacia atrás (Backward) basado en el estadígrafo Wald, lo que permitió amortiguar el efecto indeseado de la colinealidad de las variables independientes y el sobre ajuste. Para valorar la magnitud de la influencia relativa de los factores de riesgo encontrados se emplearon los coeficientes de regresión y los OR ajustados por las demás variables en la ecuación. Se tuvo en cuenta, además, consideraciones basadas en la revisión de la literatura médica y el criterio de los expertos.

Con los resultados finales se elaboró el índice predictivo a través de una ecuación matemática. Para facilitar su interpretación y aplicación en la práctica, se construyó el nomograma de riesgo con las variables que

definitivamente quedaron en el índice predictivo propuesto, con la finalidad de determinar en las gestantes la probabilidad de tener hijos con CAKUT.

Un nomograma es un gráfico para resolver una ecuación, mediante una representación que permite realizar con rapidez cálculos numéricos, este diagrama bidimensional nos permite el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables. En su concepción más general, el nomograma consiste en obtener una puntuación que refleje la contribución conjunta de todos los factores pronóstico del individuo. Dicha puntuación se convierte en una medida fácilmente interpretable.^{126, 134, 145, 146}

Para leer un nomograma hay que dibujar una línea vertical desde cada marca que indica el valor del predictor hasta la línea superior de los puntos. Posteriormente, se suman estos valores y se localiza en el eje de los puntos totales. El nomograma no tiene líneas que representen las sumas, pero tiene una línea de referencia para leer la puntuación (De 0 a 100 por defecto). Una vez que se totalizan los puntos, la probabilidad de tener el evento de interés se puede leer en la línea inferior. El valor se encuentra entre cero y uno; mientras mayor proximidad a uno, mayor es el riesgo del evento que se estudia.^{126, 134, 145, 146} Se utilizó la función nomogram del paquete rms de R.

2.6.3 Valoración del rendimiento aparente del índice predictivo

Para la valoración del rendimiento aparente del índice se realizó su calibración y se analizó su capacidad de discriminación en la muestra para entrenamiento.

Calibración

Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Tiene como H_0 que los datos se ajustan al modelo.

Capacidad de discriminación

Se determinó mediante el área bajo la curva ROC que responde a las siglas de su nombre en inglés: Receiver Operating Characteristic Curve con estimaciones puntuales y por intervalo de confianza (IC) de 95 % del área bajo la curva.

Se utilizó la interpretación de Sweet¹⁴⁷ para el área bajo la curva:

Baja exactitud: 0,5 a 0,7

Útiles para algunos propósitos: 0,7 a 0,9

Exactitud alta: 0,9 a 1.

2.6.4 Validación del índice predictivo

Se realizó la validación interna por el método de división de datos (Split validation). De manera que el índice propuesto se le aplicó a la muestra de prueba o de validación en aras de determinar la probabilidad de tener hijos con CAKUT asociada a la predicción de la misma. Esta se contrasta con los valores observados de la variable dependiente que permite, a su vez, calcular medidas de eficacia y desempeño como la sensibilidad, la especificidad, la exactitud (accuracy), el índice de Youden, las razones de verosimilitud positiva y negativa. No se utilizaron los indicadores correspondientes al Valor Predictivo positivo y negativo porque se necesita la prevalencia de CAKUT y no se dispone de esta información con exactitud, lo que puede falsear los resultados.

Se determinó el coeficiente de concordancia de Kappa para cuantificar el nivel de coincidencia entre los valores observados y predichos de la variable dependiente en cada caso. Este parámetro se utilizó para evaluar la eficacia y desempeño del índice predictivo propuesto; se basa en comparar la

concordancia observada en un conjunto de datos respecto a lo que podría ocurrir por mero azar. Si $K=0$ significa que la concordancia observada coincide con la que ocurriría por puro azar, pero valores positivos de K señalan mayor concordancia que la esperada por azar.

Según el autor al que se refiere, la interpretación del valor K es distinta, aunque ligeramente parecidas. Landis y Koch¹⁴⁸ propusieron una escala para el grado de acuerdo estimado con el resultado del cálculo de Kappa y resulta ser una de las más utilizadas

Kappa	Estimación del grado de acuerdo
<0	No acuerdo
0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Bajo
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Bueno
0,81-1,00	Muy bueno

Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC para comparar la capacidad discriminatoria del índice.

Los resultados de la muestra de entrenamiento se compararon con los de prueba o validación. No deben existir diferencias en los valores de las medidas anteriores entre ambos conjuntos de datos, para que el resultado de la validación sea satisfactorio.

2.7 Construcción de la escala de riesgo

La selección de las variables de la escala fue a partir de los predictores del índice obtenido mediante la regresión logística binaria multivariada y todos

fueron incluidos. Para asignarles el peso o puntaje correspondiente, se dividió el coeficiente de cada una de ellas por el de menor valor y se llevó a un entero.

A partir de los puntajes se definió la escala como una combinación lineal de la siguiente manera:

$$\text{Valor de la escala} = p_1X_1 + p_2X_2 + p_3X_3 + \dots + p_sX_s$$

donde s representa el número de variables incluidas en la escala, que en este caso en particular s es seis.

2.7.1 Validación de la escala de riesgo

Se comparó el rendimiento de la escala entre la muestra de entrenamiento y la de prueba. Con esta finalidad se determinó el área bajo la curva ROC, el resultado del test del Hosmer-Lemeshow, así como la puntuación de Brier.

2.7.2 Estratificación del riesgo

Los niveles de riesgo se clasificaron en tres estratos: bajo, mediano y alto riesgo. Se definieron como punto de corte los valores de los percentiles 75 y 90 de la escala. Si el valor de la escala fue menor al 75 percentil se consideró bajo riesgo, entre el 75 y 90 percentil de mediano riesgo y mayor que el 90 percentil se consideró de alto riesgo.

Se aplicó la prueba Ji cuadrado de independencia para verificar si existía relación entre la estratificación del riesgo y la presencia o no de CAKUT a partir de los datos de la muestra de entrenamiento y de prueba.

De acuerdo al valor de p se clasificó la diferencia o la asociación entre variables de la siguiente manera: muy significativa si $p < 0,001$, significativa si $0,001 \leq p < 0,05$ y no significativa si $p \geq 0,05$.

2.8 Aspectos de la ética de la investigación

En este estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos de la investigación dados por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki.¹⁴⁹ Se siguieron sus cuatro principios básicos: la beneficencia, la no maleficencia, la justicia y el respeto a la persona. Durante la recogida de datos se respetó la privacidad de cada paciente y se realizó previo consentimiento de los padres o tutor. Solo el equipo de especialistas necesarios para el procesamiento de la información tuvo acceso al fichero de los datos donde no se registró el nombre de los pacientes, se trabajó con un código numérico y no se utilizó ningún elemento que facilitara la identificación de algún paciente. No se manipularon los datos obtenidos. Los resultados han sido utilizados con fines científicos.

Esta investigación se aprobó por el Consejo Científico y el Comité de ética del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara y por el Consejo Científico Provincial.

2.9 Conclusiones del capítulo

Se realizó un estudio de casos y controles a partir de los factores de riesgo de anomalías del desarrollo renal presentes en infantes o fetos con CAKUT atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda. En el grupo de casos fueron estudiados 327 infantes y fetos; en el grupo de control se incluyeron 787 niños.

Para determinar los factores predictores se realizó un análisis bivariado mediante la regresión logística binaria simple, se tuvo en cuenta la fortaleza de la asociación de cada uno de ellos con la presencia de CAKUT. Luego se efectuó un análisis de regresión logística binaria multivariada, donde la

presencia de CAKUT fue la variable dependiente y se elaboró un índice predictivo, se valoró su rendimiento y a partir de este se construyó la escala de estratificación del riesgo de tener hijos con CAKUT.

En el estudio participaron 13 expertos en la atención de infantes con enfermedades renales y anomalías congénitas.

Capítulo III
Análisis y
Discusión
de los resultados

CAPÍTULO III ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este capítulo, una vez procesado los datos, se presentan en tablas y figuras de manera que se facilite su análisis y discusión. **(Anexo 6)**

El antecedente de tratamiento de fertilidad, las infecciones maternas durante la gestación de etiología bacteriana, viral, micóticas y por parásitos, son variables que se investigaron, pero no se analizan estadísticamente porque no se presentaron en las madres estudiadas.

3.1 Comportamiento de las variables clínico-epidemiológicas

La distribución según los municipios de residencia se presenta en la **Figura 1**. Resulta importante señalar que los infantes con este diagnóstico pueden recibir asistencia médica en otras instituciones de salud del país y no se dispone de un registro único que permita obtener los datos exactos para determinar la tasa de incidencia y prevalencia, por lo que se limita al análisis porcentual. En el municipio de Santa Clara, en su condición de capital de la provincia y con mayor densidad poblacional, se atendieron a 164 pacientes (50,15 % del total). Placetas, Manicaragua y Caibarién le siguieron en orden de frecuencia con el 9,17 %, el 6,73 % y el 6,42 %, respectivamente.

En un estudio de cohorte prospectiva realizado en Villa Clara por Herrera Martínez y colaboradores,¹⁵⁰ evalúan el comportamiento de las prevalencias de los defectos congénitos y se analizan sus tendencias en función de variables como la frecuencia de distintos factores de riesgo, el

comportamiento de la edad materna al parto, la eficacia y cobertura de los programas de diagnóstico prenatal, lo que permitió realizar intervenciones en municipios con prevalencias elevadas (Caibarién, Santo Domingo y Placetas, en varios años y Corralillo, en 2013). Resulta interesante que los municipios de Caibarién y Placetas fueron de los que más pacientes aportaron a la presente investigación.

Según los resultados de Basabe Ochoa y colaboradores,¹⁵¹ en la investigación realizada en el Hospital "Dr. Emilio Cubas" durante el 2018 en la ciudad de Asunción, no existió una distribución similar de los pacientes atendidos por CAKUT en las diferentes regiones sanitarias incluidas en la muestra. El 55 % de los infantes pertenecían a la XI Región Sanitaria (Central).

En Pinar del Río, un estudio realizado sobre los defectos congénitos renales desde el 2009 al 2014 muestra un comportamiento de la prevalencia independiente de los nacimientos por municipios. El municipio de San Juan y Martínez ocupó el primer lugar con 40.6, seguido de La Palma con 32.1 y Pinar del Río con 30.7 por cada 10 000 nacimientos.²¹

Un estudio realizado en la provincia China de Zhejiang reporta un mayor riesgo de CAKUT en áreas urbanas que las zonas rurales.¹³

En la **Figura 2** se observa una distribución variable en relación al año de nacimiento, con pocos nacimientos en la década de los noventa (1992 a 1999), frecuencias aproximadas al 0,31 % de forma general y picos máximos en los años 2012 (36;11,01 %), 2014 (51; 15,60 %) y el 2015 (25; 7,65 %).

Se enfatiza en la importancia del diagnóstico precoz, así como en la necesidad de realizar estudios de pesquiasje de CAKUT.

En el análisis de prevalencia de los defectos congénitos renales realizado en Pinar del Rio durante el periodo 2009-2014, la tasa de prevalencia general fue de 23.9 por cada 10 000 nacimientos, sin existir diferencias en relación a los diferentes años del estudio.²¹ Los resultados obtenidos en la presente investigación no coinciden con este reporte, respecto al comportamiento durante los diferentes años.

En el artículo "Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: a retrospective hospital-based study" publicado en el 2019, los autores realizan un análisis de los aspectos epidemiológicos de las CAKUT en la provincia de Zhejiang en China durante seis años. En relación con la prevalencia se observaron variaciones en el tiempo, a pesar de que no hubo tendencias lineales significativas se apreció un incremento ligero de los casos, atribuido a la realización de pesquias frecuentes en la población pediátrica y al desarrollo de medios diagnósticos.¹³ Los resultados de la presente investigación coinciden con este autor.

En el estudio realizado por Okoronkwo y colaboradores,¹⁵² que incluyó a 138 infantes se observó una prevalencia de CAKUT de un 20 % en los 10 años del estudio.

Según los resultados obtenidos por Hechavarría y colaboradores,¹⁵³ en la investigación realizada en Santiago de Cuba no existieron diferencias en relación a la cantidad de CAKUT detectadas en los dos años que comprendió el estudio.

En la **Figura 3** se observa la distribución de los fetos y los infantes acorde a la clasificación de la CAKUT. Las anomalías en el desarrollo del sistema excretor fueron las más frecuentes. El 63,30 % (207) pertenecían a este grupo con predominio del RVU (61,84 %). En las que afectan al parénquima renal se incluyen 68 fetos e infantes que representan el 20,80 % del total de la muestra. Resulta interesante señalar que la DRMQ unilateral fue la más frecuente, 27 pacientes (39,71 %), seguida de la agenesia renal unilateral diagnosticada en 22 pacientes (32,35 %). Los 36 pacientes con afectación de la migración de los riñones representan el 11,01 %. De ellos, 34 (94,44%) tenían ectopia renal. El 4,89 % (16/327), presentaban anomalías múltiples.

Un estudio que se realizó en Honduras, reportó que la segunda causa de asistencia a consulta de Nefrología Pediátrica son las CAKUT (26,5 %), precedida solo por las infecciones urinarias. Dentro de las anomalías congénitas atendidas en este centro médico predominaron las que afectan a las vías urinarias, sobre todo de tipo obstructivo.³ En el presente trabajo las anomalías del sistema colector fueron las más frecuentes.

Basabe Ochoa y colaboradores,¹⁵¹ reportaron que el 67,6 % (48/71) tenían algún tipo de anomalía del sistema excretor, donde predominó el RVU (25/48; 52,1 %). Las anomalías del parénquima renal afectaron al 26,7 % de los infantes (19/71), en este grupo fue la DRMQ la que predominó (10/19; 52,6 %). El 5,6 % se correspondió con los defectos de migración y posición, donde la ectopia renal fue la más frecuente (3/4; 75,0 %).

En el artículo "Diagnóstico prenatal y posnatal de anomalías del tracto urinario", los autores consideraron interesante que el 23,4 % de los infantes

incluidos en el estudio tenían diagnóstico de DRMQ y en la mayor parte de ellos se realizó el diagnóstico en la etapa prenatal.¹⁵⁴

Durante los años 2010 al 2016 en la provincia Zhejiang, en China se estudiaron 1 748 038 niños al nacer. De ellos 2 790 tenían algún tipo de CAKUT, de los cuales 2 061 infantes tenían alteraciones en el ultrasonido desde la etapa prenatal sobre todo las que afectan a las vías urinarias. El promedio de edad gestacional en la que se realizó el diagnóstico fue de 26.57 ± 8.70 semanas.¹³

En esta investigación las anomalías del sistema colector fueron las más frecuentes, resultados similares a los descritos en estos artículos.

Al analizar la distribución de los fetos y los infantes con defectos congénitos renales en cada grupo según el sexo, se observó que de forma general existió un comportamiento similar en relación a esta variable, con una proporción masculino/femenino de 1,1:1. **Tabla 1**

En el análisis realizado por Li Zy y colaboradores,¹³ se observó un predominio de las CAKUT en varones (OR 1.28, 95 % CI 1.18–1.38) en el área urbana (OR 1.27, 95 % CI 1.18–1.37).

En el Holtz Children's Hospital se realizó un estudio desde el año 2004 al 2018, que incluyó a pacientes con CAKUT severa diagnosticados en etapa prenatal o en los primeros tres meses de nacidos y que no fallecieron en la primera semana de vida, mostró una relación de masculino/femenino de 8:1.¹³²

En Turquía, Cetinkaya,¹⁵⁵ realizó un estudio que incluyó a 300 pacientes con diagnóstico de CAKUT, de ellos 203 eran masculinos y 97 femeninos.

Según reporta el estudio: Epidemiology and Outcome of CKD in Omani Children publicado en el 2019, la principal etiología de la ERC son las CAKUT, tres veces más frecuentes en el sexo masculino que en el femenino.¹⁵

En Paraguay se estudiaron 71 pacientes con diagnóstico de CAKUT con seguimiento en un centro de referencia de Nefrología Pediátrica, de los cuales 30 (42 %) fueron del sexo femenino y 41 (58 %) del masculino (relación 1:1,3).¹⁵¹

De los 81 pacientes estudiados por Henge Jorge-Alberto y colaboradores¹⁵⁴ en el Hospital Pediátrico "William Soler" en la Habana, 66,7 % eran masculinos, con una proporción M:F de 2:1.

En los resultados de esta investigación no existieron diferencias en relación con el sexo, lo cual difiere de los reportes anteriores.

Mejía Mesa,⁸ en el estudio realizado en Bolivia en el 2015 reportó un ligero predominio de los hombres (54,4 %). Resultado que coincide con el estudio realizado en Shanghai por Jiang D y colaboradores.¹⁵⁶ Los resultados de la presente investigación coinciden con lo publicado por estos autores.

El diagnóstico prenatal se efectuó en el 59,91 % de los casos (173/327) y en el 31,19 % (102) durante el primer año de vida. Resulta interesante señalar que a 52 infantes se les diagnosticó un defecto congénito luego del año de edad; de ellos, en 34 (10,40 %) fue entre uno y cinco años y a 18 (5,50 %) luego de los cinco años, resultados que se presentan en la **Figura 4**.

Li Zy y colaboradores¹³ describen el diagnóstico prenatal en el 73,87 % de los pacientes estudiados en la provincia China de Zhejiang. Un estudio que

se realizó en Bolivia incluyó a 67 infantes con CAKUT, de ellos 64 tenían diagnóstico desde la etapa prenatal (95,5 %).⁸

De los 330 pacientes incluidos en el estudio realizado en Turquía en el período del 2000 al 2016, 138 (46 %) fueron diagnosticados en el periodo prenatal. Con una media de edad gestacional de $25,5 \pm 5,8$ semanas.¹⁵⁵

La investigación realizada en Paraguay en el año 2018 reportó que las anomalías nefrourológicas fueron detectadas en edad prenatal en el 31 % de los pacientes, antes de los 2 años en 35 %, entre los 2 a 6 años en 23 % y después de los 6 años en 11 %.¹⁵¹

Por su parte, Henge Jorge-Alberto y colaboradores,¹⁵⁴ aunque reportaron un 80,25 % de diagnóstico prenatal (65/81), encontraron que pacientes con CAKUT importantes fueron detectados después del nacimiento. En este estudio se obtuvieron resultados similares. En estos resultados influyen aspectos importantes como el fenotipo de CAKUT, la tecnología disponible y la pericia del observador.

En la **Tabla 2** se presenta la edad al diagnóstico de los fetos y los infantes según los diferentes grupos de CAKUT. El 52,91 % del total de los infantes estudiados se detectaron desde la etapa prenatal. Llama la atención que aproximadamente el 15% de los casos se diagnosticaron luego del año de vida (el 10,40 % entre uno y cinco años y el 5,50 % posterior a los cinco años). En relación con los grupos de CAKUT, el 72,06 % de las anomalías del parénquima renal, el 49,28 % de las del desarrollo del sistema colector y el 75 % de las múltiples se sospecharon mediante los ultrasonidos realizados durante la gestación. Por su parte, en los que presentaron

alteraciones de la migración de los riñones, la edad al diagnóstico fue similar con discreto predominio durante el primer año de vida (36,11 %).

En estudio realizado en Beijing se realizó el tamizaje por ultrasonido a 2 655 neonatos. De los cuales, a 82 se le diagnosticó algún tipo de CAKUT. En 35 infantes de los 44 que tuvieron ultrasonido prenatal alterado, se confirmó la presencia de este tipo de alteración. Entre los 2 655 recién nacidos evaluados, 2 611 recién nacidos tuvieron una ecografía urinaria prenatal normal. Entre estos neonatos con ecografía urinaria normal durante el embarazo, se diagnosticaron 47 CAKUT después del nacimiento, con una incidencia del 1,8 %. Las anomalías más frecuentes detectadas desde etapa prenatal fueron las del sistema colector.¹²²

En el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba durante los años 2015 y 2016, se realizó ultrasonido fetal en 273 gestantes y en 59 (21,61%) se detectó algún tipo de CAKUT. El 42,4 % pertenecían al grupo de las anomalías del sistema colector seguidas de las del parénquima renal en menor proporción.¹⁵³ Los resultados de esta serie de pacientes son similares a los antes citados.

De los 327 casos con defectos congénitos renales, nacieron 299 (91,44 %), **Tabla 3.** Hubo 28 embarazos (8,56 %) que no llegaron a feliz término, de ellos en 27 se interrumpió la gestación por criterio médico y uno falleció intraútero. A pesar de que la mayor parte de las CAKUT pertenecen al grupo de las anomalías en el desarrollo del sistema colector, al analizar los que no nacieron, existió un ligero predominio de las que afectan al parénquima renal en relación con el grupo de mayor presentación (46,43 % y 39, 29 % respectivamente). Se considera que estos resultados se corresponden con la

severidad del fenotipo específico de las anomalías del parénquima renal diagnosticadas en esta serie de pacientes. Resulta interesante señalar que la displasia renal multiquística y la agenesia renal bilateral afectaron bilateralmente al 8,82 % y al 5,88 % de los pacientes con anomalías del parénquima renal, respectivamente.

Durante los años 2006 al 2017 en Santiago de Cuba se realizó un estudio que incluyó a 967 gestantes con diagnóstico de defectos congénitos en el feto. Al agruparlos por aparatos o sistemas resultó que los más frecuentes pertenecían a las anomalías del sistema genitourinario (25,2 %), seguidas de las del sistema nervioso central (23,4 %) y las del sistema cardiovascular (18,1 %). De las 244 que tenían afectación del sistema genitourinario se realizó la interrupción voluntaria del embarazo en 78 (12,5 %). Entre las que continuaron su gestación con estricto control médico predominaron las CAKUT, las cuales representaron el 48,3 % (con 166 casos de 344 diagnosticados con diferentes tipos de defectos congénitos).¹⁵⁷

Al analizar la **Tabla 4** se observa que, del total de nacidos vivos, 278 nacieron a término (92,98 %). Aunque en cada grupo de clasificación de las CAKUT existió un comportamiento similar, se apreció una frecuencia ligeramente mayor de los nacimientos pretérmino en el grupo de las anomalías múltiples (27,08 %) y en las anomalías del parénquima renal (14,55 %).

En estudio realizado durante 15 años en pacientes con CAKUT severas diagnosticada intraútero o en los primeros tres meses de vida que cursaron con oligohidramnios, disfunción renal al nacer y que se caracterizaban por tener obstrucción de las vías urinarias, se expone que la media de la edad

gestacional fue de 36 semanas.¹³² Los resultados de esta serie coinciden con los de la investigación antes mencionada.

Mejías Mesa y colaboradores,⁸ dan a conocer una mediana de edad gestacional de 38.8 semanas (RIC 37.5 – 39.7) y 338 nacimientos (15.9 %) con menos de 37 semanas de gestación. Jiang D y colaboradores¹⁵⁶, no encontraron diferencias en relación a la edad gestacional.

Cetinkaya y colaboradores¹⁵⁵ reportaron que la prematuridad afectó al 8,6 % de los 330 pacientes incluidos en la muestra. La mediana de la edad gestacional fue de 35 semanas. Los datos obtenidos en la actual investigación no concuerdan con los que se presentan en este artículo.

Al realizar el análisis de la distribución de las CAKUT según la clasificación y el peso al nacer de los pacientes, según se presenta en la **Tabla 5** se obtuvo que, del total de la muestra estudiada, 228 tuvieron peso normal al nacer (69,72 %). Si bien se observa un predominio de los nacidos con peso normal en cada grupo de CAKUT, es importante señalar que el 38,46 % de los infantes con anomalías múltiples y el 20,00 % de los que tenían anomalías relacionadas con la migración de los riñones tuvieron bajo peso al nacer.

Un estudio que se realizó en el Holtz Children's Hospital en infantes con CAKUT severa, mostró que el peso promedio al nacer fue de (2,712gr ± 660).¹³² En la investigación realizada por Jiang y colaboradores,¹⁵⁶ la mediana del peso al nacer de los infantes con algún tipo de CAKUT fue menor al compararlos con los que no tenían este tipo de anomalía del desarrollo. En la presente investigación se observó que los infantes con disminución del peso al nacer, se correspondían con los pacientes con CAKUT múltiples que, de forma general constituyen los fenotipos más severos.

En los resultados publicados por Liu y colaboradores,¹²⁶ no se observó asociación entre el bajo peso al nacer y la presencia de algún tipo de CAKUT.

3.2 Análisis bivariado con los factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias

En la **Tabla 6** se muestran los resultados luego de realizar el análisis bivariado de los factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.

La mediana de la edad materna en el grupo de los enfermos (casos) fue de 26 años, con un rango intercuartílico entre 22 y 30 años. En los sanos (controles) fue de 25 años, con un rango intercuartílico entre 22 y 29 años. No existen diferencias significativas en los rangos promedios de la edad materna entre los grupos estudiados, evaluada mediante el test de Mann-Whitney con un valor de $p=0,067$.

El test de Ji-cuadrado de homogeneidad se aplicó para el resto de las variables analizadas. No se encontró asociación entre el sexo del paciente y la presencia de CAKUT ($p =0,110$). Las demás variables: hábito de fumar (incluye a las fumadoras pasivas), consumo de alcohol, antecedentes familiares de CAKUT y de litiasis renal, anemia, HTA crónica y la gestacional, la diabetes pregestacional, la gestacional y la malnutrición por excesos, sí tuvieron una asociación significativa ($p<0,001$).

La fortaleza de la asociación de las variables estudiadas con las CAKUT fue calculada a través del OR. Se obtuvo que la malnutrición por exceso (sobrepeso y obesas) fue el de mayor fuerza de asociación (OR 31,83), le siguieron la HTA y la Diabetes gestacional con OR de 18, 70 y de 18, 41,

respectivamente. Resulta interesante este resultado porque tanto el sobrepeso materno como la obesidad, constituyen factores de riesgo para la HTA y la Diabetes en la población general y en las gestantes, en particular.

En relación con la Diabetes pregestacional, reconocido factor de riesgo de las anomalías congénitas, dentro de ellas las renales, se obtuvo en esta investigación un OR de 2,29, con un IC de 1,06 - 4,92, para un 95 % de confiabilidad. Este resultado se atribuye al carácter preventivo del Sistema de Salud Pública en Cuba que ha desarrollado en los últimos 60 años varios programas de atención médica encaminados al control de los factores de riesgo de diferentes enfermedades, entre las cuales se encuentra la Diabetes Mellitus y la HTA en el contexto de las crónicas no transmisibles, así como la atención al riesgo preconcepcional.

En un estudio de cohorte realizado en Japón, se estudiaron 100 239 niños en 15 centros de investigación en un periodo de cinco años. De ellos, 560 (0,6 %) recibieron un diagnóstico de CAKUT. El 33,8 % de las madres de estos infantes fumaron durante el embarazo (57 con CAKUT aisladas, 12,8% y 22 con CAKUT asociadas a otras anomalías congénitas, 21,0 %). Resulta interesante el elevado consumo de alcohol durante el embarazo, el 53,8 % de las madres cuyos hijos tenían CAKUT aisladas y el 49,3 % de las que sus hijos tenían CAKUT sindrómicas. La obesidad, la HTA y la diabetes resultó ser menos frecuentes en ambos grupos, pero con ligero predominio en el segundo.⁵²

En el artículo publicado por Jiang D y colaboradores,¹⁵⁶ de un total de 1 410 pacientes con defectos congénitos cardiovasculares, 104 tenían algún tipo de CAKUT. No se reportaron diferencias significativas respecto a la edad

materna, sexo, consumo de medicamentos durante el embarazo y la edad gestacional. Los resultados de esta investigación coinciden con estos resultados respecto a la edad materna y el sexo.

El estudio de cohorte realizado por Chen y colaboradores¹⁵⁸ durante 10 años, reportó una incidencia de defectos congénitos renales de 13, 86 x 10 000 nacidos vivos. Entre los factores de riesgos asociados a anomalías congénitas en general, presentaron una asociación significativa ($p < 0,0001$) la edad materna mayor de 30 años, con un riesgo relativo (RR) de 1.45 y en edad superior a los 45 años, se incrementa el RR a 2.29. Dentro de las enfermedades maternas se asoció la HTA (RR: 1.75), las enfermedades renales (RR: 1.51), infección urinaria (RR: 1.17), anemia (RR: 1.08), así como la diabetes pregestacional (RR: 1.22) y la diabetes gestacional (RR: 1.04). Resultados similares se obtuvieron en esta serie de pacientes, en relación con la anemia y a la HTA.

En el análisis realizado por Capobianco y colaboradores,⁵⁸ se encontró que en el hijo de madre diabética son más frecuentes las anomalías congénitas que en los que no son hijos de madres diabéticas. Esta diferencia resultó mayor en la evaluación postnatal, que además del ultrasonido incluyó el examen físico del neonato.

En un estudio realizado en el norte de Italia, las madres con diabetes pregestacional y que fuman tienen un riesgo relativo de anomalías congénitas que varía de 2.66 a 9,35. En el caso de la HTA, el RR es de 3, 46 con un 95 % de confiabilidad y el IC entre 0,43 – 27,62.⁶²

Un meta-análisis realizado en el Reino Unido, muestra las evidencias epidemiológicas sobre la asociación que existe entre la diabetes durante el

embarazo y la CAKUT. Se considera que los hijos de madres con cualquier tipo de diabetes incrementan en un 50 % el riesgo de CAKUT al compararlo con los hijos de madres sin diabetes con un riesgo relativo de 1:51, 95 % de confiabilidad y un IC de 1.36–1.67. Si la madre tiene diagnóstico de diabetes pregestacional, se incrementa dos veces la posibilidad de tener un hijo con algún tipo de CAKUT (RR, 1.97; 95 % IC, 1.52–2.54). En las madres con diabetes gestacional este riesgo se incrementa en un 39 % (RR, 1.39; 95 % IC, 1.26–1.55) comparado con las madres sin diabetes. Luego de analizar los artículos seleccionados que incluye 15 estudios de casos y controles y 11 estudios de cohorte, se considera por los autores que entre el 2 y el 3,7 % de las CAKUT en Estados Unidos y hasta el 14 % en otras poblaciones, pudieran ser eliminadas si se logra prevenir o eliminar la diabetes gestacional. ¹⁵⁹

Dyck R,¹⁷ Capobianco y colaboradores⁵⁸ consideran que las CAKUT asociadas a la diabetes pregestacional son potencialmente prevenible con un manejo adecuado de la glucemia materna. Aspecto que se considera importante en los resultados de esta investigación al observarse que la diabetes pregestacional y gestacional son factores de riesgo asociados, pero luego de utilizar la regresión logística multivariada, no constituyeron factores predictores. Los resultados pueden estar relacionados con el desarrollo del Programa de Atención al Paciente Diabético, con énfasis en la mujer que tiene esta enfermedad como parte del trabajo para el control del riesgo reproductivo preconcepcional.

Mejía Mesa⁸ en su artículo "Frecuencia de malformaciones congénitas renales y del tracto urinario y su asociación con factores maternos y del

neonato", no encontró asociación entre la diabetes gestacional y pregestacional con la presencia de CAKUT en los hijos. El autor atribuye estos resultados al estricto control metabólico de las maternas, quienes estaban ingresadas en un programa de alto riesgo obstétrico. Sin embargo, según los resultados de este autor, el tabaquismo se comportó como un factor asociado a la presencia de CAKUT. Las madres que consumían tabaco tuvieron una frecuencia de malformaciones de 12.5 % en comparación con un 3 % de frecuencia en las gestantes no fumadoras ($p = 0.037$). Las enfermedades renales se presentaron en el 0,6 % de las embarazadas, dentro de ellas la litiasis renal con dilatación pielocalicial. Otros factores maternos como el consumo de drogas, la obesidad y la HTA no demostraron tener una asociación significativa con la aparición de las CAKUT. Dentro de los factores neonatales, el sexo masculino se comportó como un factor asociado, mientras la prematuridad o el bajo peso al nacer no presentaron comportamiento similar.

La prevalencia de la diabetes gestacional es significativamente mayor en madres sobrepeso (28,1 %) que en las que presentan bajo peso (16,7 %) y en aquellas con peso normal (16,0 %) ($p < 0,05$), según los resultados del estudio realizado en Bangladés por Bhowmik y colaboradores.¹⁶⁰ Se considera que la obesidad durante el embarazo incrementa el riesgo de complicaciones como la preeclampsia y la diabetes gestacional.¹⁶¹

Chen y colaboradores¹⁶² realizaron un estudio de cohorte que incluyó a 12 029 embarazadas, se obtuvo como resultados que la HTA gestacional se presentó en el 2,04 % de las gestantes con bajo peso, en el 2,31 % de las normopeso, en el 6,27 % de las sobrepeso y en el 12,27 % de las obesas,

asociación que resultó significativa ($p < 0,001$). En relación con la diabetes gestacional se observó en el 3,50 % de las embarazadas bajo peso, en el 7,05 % de las normopeso, en el 14,88 % de las madres sobrepeso y en 23,73 % de las obesas. Se observó que la diabetes gestacional fue más frecuente en las madres con mayor peso corporal, asociación que resultó significativa ($p < 0,001$).

En el estudio de casos y controles realizado por Soyly y colaboradores,¹⁶³ se obtuvo que la diabetes mellitus gestacional fue dos veces más común en el grupo de estudio en comparación con el control (10 % frente a 5 %), aunque no tuvo significación estadística. La frecuencia de sobrepeso/obesidad materna (67 % y 69 %, respectivamente) fue elevada en ambos grupos. El peso de la madre previo al embarazo y el aumento de peso durante este periodo, fue significativamente mayor en el grupo de estudio en comparación con el grupo de control ($0,263 \pm 0,032$ y $0,246 \pm 0,031$, $p < 0,001$).

En el metanálisis realizado por Lee y colaboradores,¹⁶⁴ se encontró evidencia de una asociación positiva entre la obesidad durante el embarazo y el riesgo de defectos congénitos con un OR: 1,17 (1,14-1,20).

La causa fundamental de la anemia durante el embarazo es el déficit de hierro y muchos estudios señalan la importancia de este mineral junto a otros micronutrientes para la embriogénesis, en general y, en particular en la nefrogenesis, pero no todos obtienen resultados similares.⁷⁶

En estudio realizado en pacientes con asociación VACTERL, que comprende anomalías a nivel vertebral, ano-rectal, cardíaca, traqueo-esofágica, renal y en las extremidades se observó que los padres que usaron técnicas de reproducción asistida, tenían un mayor riesgo de

VACTERL en la descendencia (OR 4,4 [IC del 95 %: 2,1-8,8]). Ninguna de las madres de los casos tenía diabetes mellitus pregestacional. El OR ajustado en la primiparidad y en las madres con múltiples embarazos fue similar (OR 1,5), resultado análogo se obtuvo en relación con el sobrepeso y la obesidad materna (1,8 [1,2-2,8] y 1,8 [1,0-3,4]). El uso constante de suplementos de ácido fólico durante el período periconcepcional recomendado, puede reducir el riesgo de VACTERL (0,5 [0,3-1,0]). El tabaquismo materno resultó en un aumento de casi el doble del riesgo de VACTERL.¹⁶⁵

En el artículo "Litiasis renal", García Nieto y colaboradores¹⁶⁶ realizaron una revisión teórica respecto a la asociación entre urolitiasis y anomalías congénitas del tracto urinario. Aspecto que resulta bien conocido y se relaciona con la infección y el estasis de la orina. Esto último es más evidente en la obstrucción de la unión pieloureteral, en pacientes con esta anomalía congénita la incidencia de litiasis se ha situado entre 16 y 44 %.

García Nieto y colaboradores¹⁶⁷ en el estudio "Historia familiar de litiasis renal en pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario por Escherichia coli" incluyó a 104 pacientes con diagnóstico de infección urinaria y tenía como uno de sus objetivos determinar si la prelitiasis estaba asociada a las cicatrices renales y al RVU. Al analizar el riesgo de prelitiasis en pacientes con RVU se obtuvo un OR de 5,2 (p = 0,034).

Investigación realizada en Arabia Saudí, encontró que más del 25 % de los niños con litiasis renal tenían algún tipo de CAKUT.¹⁶⁸ El análisis de los datos de esta investigación reflejan que el 22,02 % de los infantes con

CAKUT tenían antecedente familiar de litiasis renal, sobre todo las de tipo obstructivo.

En una revisión realizada en México sobre el efecto del tabaquismo pasivo en mujeres embarazadas no fumadoras, se incluyeron 19 estudios (ocho de casos y controles, siete transversales y cuatro de cohorte), de ellos, dos median niveles de nicotina en sangre, se encontró que se asocia a un mayor riesgo de tener hijos con anomalías congénitas en general (OR: 1,13; IC 95%: 1,01 a 1,26).¹⁶⁹ En la presente investigación se analizó el hábito de fumar materno, se incluyeron a las fumadoras pasivas y alcanzó un 48,32 % en las madres cuyos hijos tenían algún tipo de CAKUT.

Existe reporte en la literatura respecto al efecto que tiene el hábito de fumar de la abuela durante la gestación en el perfil de metilación del ADN de los nietos, independientemente de que la madre fume durante el embarazo.¹⁷⁰

3.3 Valoración por criterios de expertos de la relevancia de los factores de riesgo asociados a CAKUT

El nivel de concordancia de los expertos según Kendall¹⁷¹ con la correspondiente prueba de hipótesis se muestra a continuación, **Tabla 7**. Se constata que se rechaza la hipótesis nula (H_0) de que no existe comunidad de preferencia entre los expertos para un nivel de significación de 0,001, lo que garantiza que con un 99 % de confiabilidad es posible hacer valoraciones a partir del consenso de estos expertos.

Las frecuencias de los criterios de expertos asignadas a los lugares en orden creciente se presentan en la **Tabla 8**, en la cual se distinguen algunos indicadores: antecedentes familiares de anomalías renales y de las vías urinarias, diabetes pregestacional, diabetes gestacional y malnutrición por

exceso que ocupan los lugares más destacados. El indicador sexo ocupa el lugar de menor importancia y el resto se dispersan.

El gráfico de barras, **Figura 5**, ilustra la distribución de frecuencia de los factores de riesgo según valoración por expertos y nos acerca al resultado. Los expertos organizaron los factores de riesgo de menor a mayor importancia. De esta manera, los que ocupan los lugares 8,9, 10 y 11 (mayor relevancia) aparecen en color rojo, los de color negro son los que ocupan los lugares menos significativos y se corresponde con los lugares 1,2,3 y 4. Por su parte los representados con el color verde, ocupan lugares intermedios. De ahí que los antecedentes familiares de CAKUT, la malnutrición por exceso, la diabetes pregestacional y la gestacional son los factores más relevantes, mientras que la anemia, el consumo de alcohol, el hábito de fumar y el sexo son considerados de menor importancia, el resto de los factores (la HTA gestacional, la HTA crónica y los antecedentes familiares de litiasis renal) muestran un valor intermedio como factores de riesgo asociados a CAKUT según los expertos consultados.

Los resultados finales del consenso basado en el algoritmo de Lógica Difusa, según los trabajos de Crespo realizado en el 2013 recogido en el libro *Expertos y prospectiva*,¹³⁸ se muestran en la **Tabla 9**.

El algoritmo difuso redistribuye mejor la tabla de consenso. Resulta importante tener presente que el consenso no es solo mayoría, también exige la menor distancia entre la mayoría y la minoría, por eso no hay criterio para dar un segundo lugar.

La gráfica de índices por indicadores o factores de riesgo se muestra en la **Figura 6**. Resulta importante tener presente que este índice se obtiene de

dividir la suma de los valores correspondientes a las valoraciones dadas por los expertos entre el máximo valor posible a alcanzar (143 en este caso dado que al tener 13 expertos y ser 11 el valor asignado al mayor valor de escala (Indispensable) se tiene: $13 \times 11 = 143$; de modo que el indicador 1 obtuvo 11 valoraciones de 1 y 2 valoraciones de 2, que hacen un total de 15 y $15/143=0,104895$). Este indicador tiene la ventaja de dar siempre un valor entre cero y uno y, por tanto, fácil de representar y visualizar como indicador de la valoración dada por los expertos.

Una vez analizados los datos se evidencia que:

1. Los índices de los indicadores varían entre 0,1049 y 1 y en el orden se corresponden con las valoraciones dadas en el resumen de la tabla anterior.

2. Solo un indicador: “Los antecedentes familiares de anomalías congénitas renales y de las vías urinarias” (No. 4) obtuvo la máxima valoración por todos los expertos lo que hace que sea el indicador de mayor peso del índice predictor.

3. Los indicadores de más alta valoración son los números 4, 11, 10 y 9 relacionado con: los antecedentes familiares de anomalías congénitas renales y de las vías urinarias, malnutrición por exceso, diabetes gestacional y la pregestacional.

4. Los indicadores de más bajo valor relativo son los números 1, 2, 3 y 6 (sexo, hábito de fumar, consumo de alcohol y anemia durante el embarazo).

En este caso el índice indica una ligera diferencia entre los indicadores hábito de fumar y anemia durante el embarazo (empatados en la tabla anterior). Se le confiere a la anemia una superioridad de 0,014 sobre el

hábito de fumar por lo que es preferible dejarlos en tercer lugar como indica la tabla anterior.

Al respecto, se considera que el antecedente familiar de CAKUT, constituye un factor de riesgo importante sobre la base de los aspectos genéticos que determinan, en gran medida, la nefrogénesis. Otro aspecto importante, resulta el inadecuado control metabólico en las madres diabéticas, dado por la elevación de la HbA1c. Elemento que favorece un ambiente uterino inadecuado y constituye un fuerte factor teratogénico que altera el desarrollo fetal, propiciado en muchas ocasiones por el sobrepeso y la obesidad materna, sobre todo la diabetes gestacional.

A la luz de los conocimientos actuales, este factor de riesgo es controlable. Resulta importante para alcanzar este objetivo el trabajo en equipos multidisciplinarios encaminados, no solo al control metabólico de la madre diabética, sino al control de todas las enfermedades crónicas no transmisibles que pueden influir en el desarrollo fetal.

En relación con el antecedente familiar de litiasis renal, aunque aún sigue sin conocerse con exactitud la relación patogénica entre la urolitiasis y las CAKUT, se debe tener presente que esta asociación se reporta desde los años 20 del pasado siglo.

Los expertos comparten estos criterios y enfatizan en la necesidad de cumplir los programas establecidos por el Sistema Nacional de Salud Pública en Cuba encaminados al control de estas enfermedades, de manera que se pueda disminuir la incidencia de anomalías congénitas, en general y de las CAKUT, en particular.

3.4 Análisis multivariado y construcción del índice predictivo

El análisis integrado de los factores de riesgo de tener hijos con CAKUT por medio de la regresión logística multivariada, permitió determinar los factores predictivos en la muestra estudiada y la construcción del índice predictivo. Se realizó mediante la introducción en la ecuación de estos factores y quedó compuesto por las siguientes variables: malnutrición por exceso, HTA gestacional, hábito de fumar, antecedentes familiares de CAKUT y de litiasis renal y anemia, **Tabla 10**. Se muestra, además, la ecuación del índice predictivo y el nomograma predictivo, **Figura 7**. La probabilidad de tener hijos con CAKUT, según este índice y el nomograma de riesgo, se encuentra entre cero y uno. Mientras más cercano a uno, más probabilidad tiene la gestante de tener hijos con CAKUT. El punto de corte es 0,5.

El artículo publicado por Liu y colaboradores¹²⁶ expone el conjunto de factores de riesgo que tienen una fuerte asociación con las alteraciones en el ultrasonido renal realizado antes de los seis meses de vida, señalan que el parto pretérmino, el oligohidramnios, las alteraciones renales detectadas en el ultrasonido prenatal y el hipotiroidismo gestacional tienen un valor predictor de CAKUT en el realizado luego del nacimiento. Enfatizan en la necesidad de la pesquisa a los lactantes que presenten estos factores de riesgo, pero no se demostró asociación del peso al nacer, de la Diabetes, la HTA y de las infecciones de las gestantes con la presencia de CAKUT en los hijos.

Las características de la población que se estudió, resultan aspectos importantes a considerar, si se tiene en cuenta que estos factores asociados a las anomalías congénitas, en general y de las CAKUT, en particular pueden tener un comportamiento diferente respecto a los aspectos que

actúan sobre el ambiente uterino en cada muestra objeto de investigación y que obedece a diferentes causas. De ahí la necesidad de evaluar los instrumentos predictores propuestos.

En el estudio realizado por Alvarez y colaboradores, ¹⁷² se analizaron los factores predictores del daño renal a largo plazo en niños con RVU. Se determinó que los que tenían alto grado de reflujo con necesidad de tratamiento quirúrgico tuvieron un OR = 5.60, (IC 95 % 1.54–0.31) y los que presentaron daño renal al momento del diagnóstico tuvieron un deterioro mayor de la función renal ($p=0,005$).

Durante cinco años (2010-2015) en la ciudad de Shanghai se realizó un tamizaje mediante ultrasonido renal a los recién nacidos que tenían factores de riesgo para presentar algún tipo de CAKUT (edad gestacional menor de 37 semanas, peso al nacer inferior a 2500 gr o superior a 4000 gr, oligohidramnios, edad materna superior a los 35 años, diabetes mellitus gestacional, HTA gestacional, hemorragia intracraneal o infecciones, así como hiperbilirrubinemia). La muestra quedó conformada por el 8 % de todos los nacidos en este periodo. Se detectó dilatación de la pelvis renal en el 13,4 % de los pacientes. Los estudios protocolizados permitieron diagnosticar en el 0,2 % de los infantes otros fenotipos de CAKUT, en los cuales no existió dilatación de la pelvis renal. Sobre la base de los resultados del análisis de la curva ROC en la muestra analizada, el punto de corte óptimo de la dilatación del diámetro anteroposterior de la pelvis renal para la detección de una uropatía obstructiva importante es de 9,7 mm o más, con una sensibilidad del 81,8 % (IC del 95 %: 48,2% a 97,7 %), especificidad

80,3 % (IC 95 %: 77,0 % a 83,3 %), razón de verosimilitud positiva (+LR) 4,13 y razón de verosimilitud negativa (-LR) 0,23.¹¹⁸

3.5 Valoración del rendimiento aparente del índice predictivo

Una vez obtenido el índice predictivo se impone su validación, la cual se evaluó mediante su calibración y poder de discriminación.

Calibración del índice predictivo

En la **Tabla 11** se muestra la calibración del modelo mediante la prueba de Hosmer- Lemeshow. Se obtuvo un valor de Ji cuadrado de la prueba de 0,693 con una significación de 0,875 superior a 0,05. Este resultado permite considerar que el índice predictivo posee un buen ajuste a los datos. Se acepta la H_0 .

La calibración se investiga comúnmente mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow que permite evaluar el valor de la desviación entre lo observado y lo esperado.¹⁷³ Aspecto importante en varios tipos de investigaciones médicas.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Capacidad de discriminación

Para probar el desempeño, se evaluó la capacidad del índice para discriminar entre las madres cuyos hijos nacieron con o sin CAKUT. Para ello se utilizó la curva ROC, **Figura 8**. El área bajo la curva fue de 0,894; (IC: 0,862-0,925). Este resultado permite plantear que el índice predictivo tiene buena capacidad discriminativa.

Los resultados obtenidos en la calibración y la capacidad discriminativa, demuestran que el índice predictivo propuesto tiene un buen rendimiento y puede predecir adecuadamente si las embarazadas van a tener un hijo con o sin CAKUT.

3.6 Validación del índice predictivo

Los resultados de la validación interna del índice predictivo se presentan en la **Tabla 12**.

Se puede observar que existe similitud entre los porcentajes correctos en ambos grupos (muestra de entrenamiento y muestra de prueba) y en el porcentaje global al comparar la presencia o no de CAKUT. En la muestra de entrenamiento se obtuvo un porcentaje correcto de un 97,6 % en los que no tenían CAKUT y un 58,5 % en los que sí la tenían. En el grupo de prueba se obtuvo igual porcentaje correcto en los que tenían este tipo de anomalía congénita y en los que no las tenían, el valor fue de 58,3 %. El porcentaje global mostró resultados similares.

En la **Tabla 13** se muestran las medidas de eficacia y desempeño del índice predictivo propuesto aplicado en las muestras de entrenamiento y prueba.

La sensibilidad es aproximadamente de un 58 % en ambos grupos muestrales, lo que significa que la probabilidad de que el índice propuesto pueda predecir la presencia de CAKUT en aquellos que realmente la tienen es de 0,58. La especificidad, por su parte se refiere a la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está, es decir, en un 97 % el índice propuesto puede predecir desde la gestación, el niño o niña que va a nacer sin CAKUT en los que realmente no la tienen.

La exactitud o índice de validez define la proporción de individuos clasificados correctamente. En la muestra de entrenamiento se corresponde con el 87,80 % y en la muestra de prueba fue de 83,62 %. La diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos, expresada mediante el índice de Youden (IJ), es de 0,56 en ambos grupos muestrales,

es más de la mitad del valor posible que es 1. El IJ no se afecta por la selección de la prevalencia, de ahí la importancia de su aplicación en esta investigación que estudia las CAKUT, entidad con prevalencia muy variada según los diferentes autores consultados.^{13, 21, 151}

Se consideró que el valor del IJ de 0,56 no dejó claro si el índice predictivo tiene mejor sensibilidad o especificidad, de ahí la necesidad de analizar cada uno de estos indicadores. Este resultado obedece a que el valor de la especificidad es mayor que la sensibilidad en ambos grupos.

La razón de verosimilitud es independiente de la prevalencia. Se utilizó para determinar cuántas veces es más probable que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos. La razón de verosimilitud positiva significa que es 24 veces mayor la probabilidad de que el índice predictivo sea positivo en los infantes con CAKUT que en los que no tienen CAKUT. La razón de verosimilitud negativa (0,43) se interpreta a partir del cociente $1/0,43=2,33$ que expresa que es dos veces mayor la probabilidad de que el índice predictivo sea negativo en los niños sin CAKUT que en aquellos que si tienen algún tipo de este grupo de anomalías congénitas. El resultado de la -RV es 0,43, valor cercano a cero y el valor de la +RV es 24, lo que permite considerar como un buen test al índice predictivo propuesto.^{147, 177}

El valor del coeficiente de concordancia de Kappa (K) fue de 0,633 para la muestra de entrenamiento y de 0,610 para la de prueba, con $p= 0,000$; lo que permite considerar que tiene un buen grado de acuerdo, es decir que existe concordancia o coincidencia entre los valores observados y predichos de la variable dependiente en cada caso.

No existen diferencias en los valores de las medidas anteriores entre ambos conjuntos de datos por lo que el resultado de la validación se cataloga como satisfactorio.

Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC para comparar la capacidad discriminativa del índice, tanto en la muestra para el entrenamiento como en la que se utilizó para prueba, con valores superior a 0,80; lo cual según la clasificación de Swets,¹⁴⁷ se considera útil para algunos propósitos, es decir con una exactitud intermedia.

El índice predictivo propuesto se aplicó tanto en la muestra de entrenamiento como en la de prueba y se calculó el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del mismo, **Figura 9**. En la muestra de entrenamiento (656 pacientes) el índice generó un área bajo la curva ROC de 0,894 (IC de 95 %: 0,862- 0,925), mientras que al aplicar el índice en la muestra de prueba (458 pacientes), el área bajo la curva fue de 0,861 (IC de 95 %: 0,823-0,899). Según la clasificación de Swets,¹⁴⁷ se puede considerar que existe una exactitud moderada y permite señalar que el índice predictivo propuesto es útil para predecir en las gestantes el tener hijos con CAKUT.

La evaluación de la calibración del índice predictivo se realizó, además en la muestra para validación (458 pacientes) con el objetivo de probar la validez interna. En la **Tabla 14** se observa que el índice no mostró buena calibración pues se obtuvo un valor de $p < 0,05$. El resultado de calibración del índice creado en esta investigación se considera adecuado a pesar de que la prueba de Hosmer y Lemeshow en la muestra de validación no puede considerarse buena. La división en deciles ha sido criticada por algunos autores, que sugieren realizar este análisis por subgrupos, pues se ha visto

que esta prueba tiene pobre potencia para detectar dificultades en la calibración en las muestras de nuevos pacientes. Resulta importante tener en cuenta las características de cada grupo de pacientes, sobre todo si se analiza la predicción de enfermedades con baja prevalencia en muestras pequeñas, como sucede con la CAKUT.^{178, 179}

En el presente estudio se pudo demostrar buena calibración del índice predictivo propuesto tanto para la muestra de entrenamiento como para la de validación, al calcular la puntuación de Brier, con valores de 0,09 y 0,12 respectivamente, **Tabla 15**. Se considera una función de puntuación estrictamente adecuada que mide la precisión de las predicciones probabilísticas, que toma un valor entre cero y uno. Se considera que cuanto más baja sea la puntuación de Brier para un conjunto de predicciones, mejor será la calibración.¹⁸⁰

3.7 Construcción de la escala de riesgo

A partir de las variables incluidas en el índice predictivo se construye la escala de riesgo de tener hijos con CAKUT, **Tabla 16**. La escala cuantitativa continua es la sumatoria de todos los posibles valores que teóricamente pudiera obtener el paciente, que puede alcanzar un máximo de 14 puntos, si tenemos en cuenta que tres ítems tienen un valor de tres puntos, dos con valor de dos puntos y uno con valor de un punto.

3.8 Validación de la escala de riesgo

Para la validación de la escala se utilizó el área bajo la curva y el test de Hosmer-Lemeshow. Los resultados que se presentan en la **Tabla 17** y en la **Figura 10**, demuestran que la escala tiene un adecuado rendimiento, según

los criterios de Sweet¹⁴⁷ para el área bajo la curva que se encuentra en el rango entre 0,7 a 0,9.

La curva ROC constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de pruebas que utilizan escalas continuas con amplio uso en las investigaciones de las Ciencias Médicas. Se utiliza con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos y enfermos, motivo por el cual se utilizó en esta investigación y para comparar la capacidad discriminativa de dos o más pruebas diagnósticas que expresan sus resultados como escalas continuas. Los resultados que del mismo derivan, determinan en muchos casos la calidad de las investigaciones y las decisiones en la práctica profesional. ^{177, 181, 182}

3.9 Estratificación del riesgo

Para conformar la escala ordinal se trabajó con la muestra de entrenamiento. Para ello se calcularon los percentiles 75 y 90 (P_{75} y P_{90}) que permitió estratificar el riesgo de tener hijos con CAKUT, **Tabla 18**. Se calcularon sobre la base de la distribución de los pacientes acorde a la puntuación obtenida mediante la escala cuantitativa continua. De esta manera se obtuvieron los siguientes resultados: Bajo riesgo: Escala ≤ 3 puntos ($\leq P_{75}$), Moderado riesgo: $3 \text{ puntos} < \text{Escala} \leq 5 \text{ puntos}$ ($P_{75} < \text{Escala} \leq P_{90}$) y Alto riesgo: Escala > 5 puntos ($> P_{90}$).

En la **Tabla 19** se presenta la distribución de los pacientes acorde a la estratificación del riesgo. Se puede observar que en los pacientes con bajo riesgo predominan los que no tienen CAKUT, tanto en la muestra de

entrenamiento como en la de prueba (86,3 % y 80,0 % respectivamente). En la medida que aumenta el riesgo existe un predominio de los infantes con CAKUT. De esta manera, en el grupo de riesgo moderado el 88,6 % de los que pertenecen a la muestra de entrenamiento son niños con CAKUT y en la de prueba se corresponde con el 95 % de los casos. En los de Alto riesgo, este valor porcentual se incrementa, con cifras del 96% en la muestra de entrenamiento y en la de validación de un 98,1 %.

Al aplicar la prueba Ji cuadrado de independencia se observó que existe asociación significativa entre la estratificación del riesgo y la presencia o no de CAKUT, tanto para los datos de la muestra de entrenamiento como los de prueba ($p=0.000$).

3.10 Conclusiones del capítulo

En el análisis de los resultados se observa que en más de la tercera parte de los pacientes se realizó el diagnóstico precoz de CAKUT, no obstante, existe un número de ellos en los que se realiza de forma tardía. Los infantes con CAKUT se caracterizan en su mayoría por ser nacidos a término, con peso adecuado, sin diferencias en relación al sexo y se presentaron con mayor frecuencia las anomalías del sistema colector.

En la etapa prenatal, las madres presentaron factores de riesgo asociados con CAKUT y fueron determinados como factores predictivos los antecedentes familiares de CAKUT y de litiasis renal; en los personales la malnutrición por exceso, anemia, hipertensión arterial gestacional y hábito de fumar. La valoración por los expertos permitió constatar la relevancia de los factores de riesgo identificados para la determinación del índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo. Su validación fundamenta su

aplicación en la práctica asistencial como herramienta para evaluar el riesgo de la gestante de tener hijos con CAKUT.

Conclusiones

CONCLUSIONES

Los infantes con CAKUT en su mayoría fueron nacidos a término, con peso adecuado, sin diferencias en relación con el sexo y con anomalías del sistema colector.

Las madres que tuvieron hijos con CAKUT presentaron en la etapa prenatal factores de riesgo asociados a estas afecciones y se determinaron como factores predictivos los antecedentes familiares de CAKUT y de litiasis renal; en los personales la malnutrición por exceso, anemia, hipertensión arterial gestacional y hábito de fumar.

La valoración por los expertos permitió constatar la relevancia de los factores de riesgo identificados para la determinación del índice predictivo y la escala de estratificación del riesgo. La validación fundamenta su aplicación en la práctica asistencial como herramienta para evaluar el riesgo de la gestante de tener hijos con CAKUT.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES

Socializar los resultados en la comunidad científica y las autoridades competentes para la incorporación en la evaluación del riesgo de las gestantes de tener o no un hijo con CAKUT, con vista a realizar el diagnóstico precoz de estas afecciones, que constituyen la primera causa de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica.

Continuar las investigaciones sobre el diagnóstico precoz de infantes con CAKUT.

Divulgar los resultados de esta investigación a través de ponencias en eventos científicos y artículos en revistas de alto impacto.

*Referencias
bibliográficas*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang F, He K, Wang J, Zhao M-H, Li Y, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for CKD: a comparison between the adult populations in China and the United States. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2018 [citado 25 Oct 2019];3(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127437/pdf/main.pdf>
2. García-Maseta R, Bovera J, Segura de la Morenab J, Goicoechea Diezhandinoa M, Cebollada del Hoyoc J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol* [Internet]. 2022 [citado 7 Feb 2022];42(3):[aprox. 31 p.]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0211699521001612&r=100>
3. López-Santisteban M, Yanez-Salguero V, Ramírez Izcoa A, Díaz-Valle D, Rivas-Sevilla K. Estudio epidemiológico y demográfico de la consulta externa de nefrología pediátrica. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 17 Ene 2021];90(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped06118.pdf>
4. Bello AK, Ronksley PE, Tangri N, Kurzawa J, Osman MA, Singer A, et al. Prevalence and demographics of CKD in Canadian Primary Care Practices: a cross-sectional study. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 [citado 21 Ene

- 2021];4(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451150/pdf/main.pdf>
5. Amanullah F, Malik AA, Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: perspective from a LMIC setting. PLoS One [Internet]. 2022 [citado 1 Nov 2022];17(6):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9176774/pdf/pone.0269632.pdf>
 6. Masalskienė J, Rudaitis Š, Vitkevič R, Čerkauskienė R, Dobilienė D, Jankauskienė A. Epidemiology of chronic kidney disease in children: a report from Lithuania. Medicina (Kaunas, Lithuania) [Internet]. 2021 [citado 1 Nov 2022];57(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912265/pdf/medicina-57-00112.pdf>
 7. Romero Sala F. Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario. Revisión. Vox Paediatr [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];26(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://spaoyex.es/sites/default/files/vp_26_1_18.pdf
 8. Mejia Mesa M, Atehortúa Baena P, Arango Gutiérrez L, Carvalho Saldarriaga S, Morales Ospina V, Rodríguez Padilla L. Frecuencia de malformaciones congénitas renales y del tracto urinario y su asociación con factores maternos y del neonato. Pediatr [Internet]. 2021 [citado 11 Feb 2022];54(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://scholar.archive.org/work/px2q24ev45aqbdifn3y4asqvcn/access/wayback/https://revistapediatria.emnuvens.com.br/rp/article/download/211/172>

9. Calderon-Margalit R, Efron G, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract and adulthood risk of urinary tract cancer. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071628/pdf/main.pdf>
10. Lumbreras Fernández J, Trillo Bris E. Estrategia de la enfermedad renal crónica en pediatría [Internet]. España: Consejería de Salud Islas Baleares; 2019 [citado 25 Oct 2019]. Disponible en: https://www.caib.es/sites/planificaciosanitaria/es/enfermedad_renal_cronica-34038/archivopub.do?ctrl=MCRST2245ZI270437&id=270437
11. Shi X, Shi Y, Zhang L, Gan L, Zhong X, Huang Y, et al. Analysis of chronic kidney disease among national hospitalization data with 14 million children. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021 [citado 8 Feb 2022];22: [aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146197/pdf/12882_2021_Article_2383.pdf
12. Uwaezuoke S, Ayuk A, Muoneke V. Chronic kidney disease in children: using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2018 [citado 25 Oct 2019];29(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.sjkdt.org/temp/SaudiJKidneyDisTranspl294775-6241192_172011.pdf
13. Li Z-Y, Chen Y-M, Qiu L-Q, Chen D-Q, Hu C-G, Xu J-Y, et al. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: a retrospective hospital-based study. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2022];45(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472003/pdf/13052_2019_Article_635.pdf

14. Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, Heidet L, Roccatello D, Emma F, et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado 17 Feb 2022];16(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8173879/pdf/13023_2021_Article_1872.pdf
15. Palsson R, Srivastava A, Waikar S. Epidemiology and outcome of CKD in omani children. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 [citado 25 Oct 2019];(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506709/pdf/main.pdf>
16. Atkinson MA, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Flynn JT. The CKiD study: overview and summary of findings related to kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021 [citado 1 Nov 2022];36(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396280/pdf/nihms-1591710.pdf>
17. Dyck R, Karunanayake C, Pahwa P, Stang M, Erickson R, Osgood N. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): an emerging relationship with pregestational diabetes mellitus among first nations and non-first nations people in Saskatchewan and results from the DIP:

ORRIGENSS Project. Can J Diabetes. 2021;45(4):346-354.e1. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.10.004.PubMed PMID: 33308984.

18. Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Prenat Diagn [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2022];39(9):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272185/pdf/nihms-1590580.pdf>
19. Moxey-Mims M. Kidney disease in African American children: biological and nonbiological disparities. Am J Kidney Dis [Internet]. 2018 [citado Nov 2018];72(5 Suppl 1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ajkd.org/action/showPdf?pii=S0272-6386%2818%2930831-X>
20. Duran Casal D. Fallo renal crónico en pediatría. En: Alfonso Guerra JP, editors. Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 495-501.
21. Cabrera Rodríguez N, Sainz Padrón L, Cala Hernández O, Morejón Hernández G, Cruz Miranda A. Prevalencia de los defectos congénitos renales en Pinar del Río durante el periodo 2009-2014. Rev Cienc Méd [Internet]. 2017 [citado 4 Ene 2020];21(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/download/2659/pdf>
22. MINSAP. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2017 [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018 [citado 17 Ene 2021]. Disponible en:

[https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%*c3*%*b1*ol-2017-ed-2018.pdf](https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%c3%b1ol-2017-ed-2018.pdf)

23. Brito Machado E, Rodríguez Jova S, Saura Hernández MC, Pérez Martínez S, Ariz Milián O, Capote Reyes M. Enfermedad renal crónica en Pediatría, su seguimiento en la Consulta de progresión. Acta Méd Centro [Internet]. 2017 [citado 12 Ago 2019];11(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/download/837/1083>
24. Saura Hernández MC, Brito Machado E, Duménigo Lugo D, Viera Pérez I, González Ojeda G. Malformaciones renales y del tracto urinario con daño renal en Pediatría. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015 [citado 13 Dic 2020];87(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n1/ped06115.pdf>
25. Saura Hernández MC, Rodríguez Sandeliz B, Fleites García Y, Duménigo Lugo D, Gutierrez Ewings S, González Ojeda GR. Ultrasonido renal en los primeros seis meses de vida. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [citado 14 Feb 2021];92(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92n3/1561-3119-ped-92-03-e976.pdf>
26. Saura Hernández MC, Rodríguez Sandeliz B, Gómez Milián TM, Brito Machado E, Viera Pérez I, Pérez Martínez S. Factores asociados a malformaciones congénitas renales y de vías urinarias. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [citado 13 Dic 2021];92(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92n4/1561-3119-ped-92-04-e977.pdf>

27. Gordillo Paniagua G. Bosquejo histórico del desarrollo de la nefrología pediátrica. En: Gordillo Paniagua G, Exeni RA, de la Cruz J, editors. Nefrología pediátrica. 3 ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1-10.
28. Raghavan R, Eknoyan G. What is chronic kidney disease? En: Arici M, editor. Management of chronic kidney disease: a clinician's guide. London: Springer; 2014. p. 3-14.
29. Alfonzo Guerra JP. Breve historia de los inicios de la nefrología cubana (1959-1975). En: Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 1-7.
30. Winyard P. Development of the kidneys and urinary tract in relation to renal anomalies. En: Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ, editors. Fetal medicine. Basic science and clinical practice. 3 ed. London: Elsevier; 2020. p. 114-120
31. Devlieger R, Hindryckx A. Kidney and urinary tract disorders. En: Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ, editors. Fetal medicine. Basic science and clinical practice. 3 ed. London: Elsevier; 2020. p. 351-372
32. Sadler T. Sistema urogenital. En: Laghman embriología médica. 14 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 413-453.
33. Faa G, Fanos V, Floris G, Ambu R, Monga G. Development of the human kidney: morphological events. En: Giordano A, editors. Current clinical pathology. New York: Springer; 2014. p. 1-12.
34. Rosenblum N. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an overview. En: Barakat AJ, Gil Rushton H, editors. Congenital anomalies of

the kidney and urinary tract: clinical implications in children. Switzerland: Springer; 2016. p. 1-13.

35. Smith PH, Makari JH. Congenital anomalies of the kidney: number, position, rotation, and vasculature. En: Barakat AJ, Gil Rushton H, editors. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: clinical implications in children. Switzerland: Springer; 2016. p. 29-48.
36. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri G, Gharavi A. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Clin Invest [Internet]. 2018 [citado 2 Feb 2019];128(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749511/pdf/jci-128-95300.pdf>
37. Kurtzeborn K, Kwon H, Kuure S. MAPK/ERK signaling in regulation of renal differentiation. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 [citado 2 Feb 2020];20(7):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479953/pdf/ijms-20-01779.pdf>
38. Van Der Ven A, Kobbe B, Kohl S, Shril S, Pogoda H, Imhof T, et al. A homozygous missense variant in VWA2, encoding an interactor of the Fraser-complex, in a patient with vesicoureteral reflux. PLoS ONE [Internet]. 2018 [citado 7 Mar 2019];13(1):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774751/pdf/pone.0191224.pdf>
39. Fuhrman L, Lindner S, Hauser A-T, Höse C, Kretz O, Cohen CD, et al. Effects of environmental conditions on nephron number: modeling maternal

disease and epigenetic regulation in renal development. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 15 Feb 2022];22(8):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073167/pdf/ijms-22-04157.pdf>

40. Fanni D, Gerosa C, Van Eyken P, Gibo Y, Faa G. Development of the human kidney: immunohistochemical findings. En: Giordano A, editors. *Current clinical pathology*. New York: Springer; 2014. p. 29-41
41. Al-Harbi A, Winyard P. Anatomy, applied embryology, and pathogenesis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. En: Barakat AJ, Gil Rushton H, editors. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: clinical implications in children*. Switzerland: Springer; 2016. p. 15-27
42. Moore KL, Persaud TVN, Torchia, MG. *Embriología clínica*. 11 ed. España: Elsevier; 2020.
43. Westland R, Renkema KY, Knoers N. Clinical integration of genome diagnostics for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(1):128–137. doi: 10.2215/CJN.14661119. PubMed PMID: 32312792; PubMed Central PMCID: PMC7792653.
44. Van Der Ven A, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):36–50. doi: 10.1681/ASN.2017050561. PubMed PMID: 29079659; PubMed Central PMCID: PMC5748921.
45. Casavilca-Zambrano S, Cancino-Maldonado K, Jaramillo-Valverde L, Guio H. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2019 [citado 12

Feb 2022];82:[aprox.8 p.]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v82n4/a05v82n4.pdf>

46. Hurtado del Pozo C, Garreta E, Izpisúa Belmonte JC, Montserrat N. Modeling epigenetic modifications in renal development and disease with organoids and genome editing. *Dis Mod Mech*. 2018;11(11):dmm035048. doi: 10.1242/dmm.035048. PubMed PMID: 30459215; PubMed Central PMCID: PMC6262817.
47. Mamidi V, Elayaperumal I, Chakola J, Venkata Sai P, Matcha J. A rare case of pancake kidney with glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2022];30(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: https://www.sjkdt.org/temp/SaudiJKidneyDisTranspl302549-7515863_205238.pdf
48. Chevalier RL. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019 [citado 2 Dic 2021];91:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281795/pdf/nihms973173.pdf>
49. Murugapoopathy V, Gupta I. A Primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 [citado 16 Feb 2022];15(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: 723–731. doi: 10.2215/CJN.12581019 PMCID: PMC7269211 PMID: 32188635
50. Yu M, Li Y, Tan L, Chen J, Zhai Y, Rao J, et al. Intrauterine low-protein diet exacerbates abnormal development of the urinary system in gen1-mutant mice. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 10 Feb

2022];7(6):[aprox.13 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613624/pdf/kdd-0007-0482.pdf>

51. Zhang T-N, Huang X-M, Zhao X-Y, Wang W, Wen R, Gao S-Y. Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. PLoS Med [Internet]. 2022 [citado 17 Feb 2022];19(2):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8806075/pdf/pmed.1003900.pdf>
52. Nishiyama K, Sanefuji M, Kurokawa M, Iwaya Y, Hamada N, Sonoda Y, et al. Maternal chronic disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring: a japanese cohort study. Am J Kidney Dis [Internet]. 2022 [citado 13 Jun 2022];80(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ajkd.org/action/showPdf?pii=S0272-6386%2822%2900596-0>
53. Mohamed TH, Slaughter JL. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in preterm infants active drivers of increased disease or associated bystanders? JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2234474. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34474. PMID: 36103185.
54. Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez F. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. Protoc Diagn Ter Pediatr [Internet]. 2022 [citado 14 May 2022];1:[aprox. 18 p.]. Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_manejo_anom_0.pdf

55. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017 [citado 12 Dic 2021];22(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387761/pdf/nihms848894.pdf>
56. Kamai E, McElrath T, Ferguson K. Fetal growth in environmental epidemiology: mechanisms, limitations, and a review of associations with biomarkers of non-persistent chemical exposures during pregnancy. *Environ Health* [Internet]. 2019 [citado 12 Dic 2021];18(1):[aprox. 30 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505101/pdf/12940_2019_Article_480.pdf
57. Cerqueira DM, Hemker SL, Bodnar AJ, Ortiz DM, Oladipupo FO, Mukherjee E, et al. In utero exposure to maternal diabetes impairs nephron progenitor differentiation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(5):F1318–F1330. doi: 10.1152/ajprenal.00204.2019. PubMed PMID: 31509011; PubMed PMCID: PMC6879946.
58. Capobianco G, Gulotta A, Tupponi, G, Dessole F, Pola M, Viridis G, et al. Materno-fetal and neonatal complications of diabetes in pregnancy: a retrospective study. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2022];9(9):[aprox. 15 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564828/pdf/jcm-09-02707.pdf>

59. Luyckx VA, Goodyer P, Bertram JF. Nephron endowment and developmental programming of blood pressure and renal function. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. Brenner & Rector's the Kidney. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 693-726
60. Groen B, Links T, Van den Berg P, de Vos P, Faas M. The role of autoimmunity in women with type 1 diabetes and adverse pregnancy outcome: a missing link. Immunobiology [Internet]. 2019 [citado 12 Dic 2021];224(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298519300397/pdf?md5=a1b671cc9581d26807061c843c34ab53&pid=1-s2.0-S0171298519300397-main.pdf>
61. Márquez Guillén A, Valdés Amador L, Lang Prieto J, Cruz Hernández J, Piloto Padrón M, Iglesias Marichal I, et al. Segundo consenso cubano de diabetes y embarazo. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2018 [citado 8 Mar 2022];29(1):[aprox. 29 p.]. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/97/86>
62. Borsari L, Malagoli C, Werler M, Rothman K, Malavolti M, Rodolfi R, et al. Joint effect of maternal tobacco smoking and pregestational diabetes on preterm births and congenital anomalies: a population-based study in Northern Italy. J Diabetes Res [Internet]. 2018 [citado 12 Dic 2021];2018:[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046136/pdf/JDR2018-2782741.pdf>

63. Şanlı E, Kabaran S. Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders. *Curr Genomics* [Internet]. 2019 [citado 11 Feb 2022];20(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235386/pdf/CG-20-419.pdf>
64. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2021 [citado 11 Feb 2022];75(12):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8636269/pdf/41430_2021_Article_905.pdf
65. Miguel-Soca P, Feria Díaz G, González Benítez S, Leyva-Montero M. Obesidad, inflamación y embarazo, una tríada peligrosa. *Rev Cubana Obstetr Ginecol* [Internet]. 2021 [citado 6 Nov 2022];46(4):[aprox. 26 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gjin/article/download/605/645>
66. Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernández J, Mallea C, Pardo V, et al. Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendencia. *Rev Chilena Nutr* [Internet]. 2019 [citado 7 Nov 2022];46(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v46n6/0717-7518-rchnut-46-06-0792.pdf>
67. Wanner N, Vornweg J, Combes A, Wilson S, Plappert J, Rafflenbeul G, et al. DNA methyltransferase 1 controls nephron progenitor cell renewal and

- differentiation. J Am Soc Nephrol. 2019;30(1):63–78. doi: 10.1681/ASN.2018070736. PubMed PMID: 30518531; PubMed Central PMCID: PMC6317605.
68. Li SY, Park J, Guan Y, Chung K, Shrestha R, Palmer MB, et al. DNMT1 in Six2 progenitor cells is essential for transposable element silencing and kidney development. J Am Soc Nephrol. 2019;30(4):594–609. doi: 10.1681/ASN.2018070687. PubMed PMID: 30850438; PubMed Central PMCID: PMC6442333.
69. Nicolaou N, Renkema K, Bongers E, Giles R, Knoers N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2015 [citado 10 Feb 2019];11:[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.taiwangc.org.tw/Picture/Active/101/101_4.pdf
70. Taboada Lugo N, Herrera Martinez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. Medcent Electron [Internet]. 2018 [citado 12 Dic 2021];22(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v22n3/mdc02318.pdf>
71. Kazmi N, Sharp GC, Reese SE, Vehmeijer FO, Lahti J, Page CM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and DNA methylation in newborns. Hypertension [Internet]. 2019 [citado 11 Feb 2022];74(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635125/pdf/hyp-74-375.pdf>
72. Berhe AK, Ilesanmi A, Aimakhu C, Mulugeta A. Effect of pregnancy-induced hypertension on adverse perinatal outcomes in Tigray regional state, Ethiopia: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet].

- 2019 [citado 11 Feb 2022];20:[aprox. 11 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938605/pdf/12884_2019_Article_2708.pdf
73. Valdés Silva Y, Sánchez Ramírez E, Fuentes Arencibia S. Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *Correo Científ Méd* [Internet]. 2018 [citado 11 Feb 2022];22(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v22n4/ccm11418.pdf>
74. Obican S, Scialli A. Teratology. En: Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ, editors. *Fetal medicine. Basic science and clinical practice*. 3 ed. London: Elsevier; 2020. p. 30-7.
75. Woolf A, Lopes F, Ranjzad P, Roberts N. Congenital disorders of the human urinary tract: recent insights from genetic and molecular studies. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 12 Dic 2021];7:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470263/pdf/fped-07-00136.pdf>
76. Lee YQ, Collins CE, Gordon A, Rae KM, Pringle KG. The relationship between maternal nutrition during pregnancy and offspring kidney structure and function in humans: a systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 16 Feb 2022];10(2):[aprox. 23 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852817/pdf/nutrients-10-00241.pdf>
77. Caparros-González R. Consecuencias maternas y neonatales de la infección por coronavirus covid-19 durante el embarazo: una scoping review. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2020 [citado 11 Feb

- 2022];94:[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.scielosp.org/pdf/resp/2020.v94/202004033/es>
78. Laza-Vásquez C, Rodríguez-Vélez ME, Lasso-Conde J, Gea-Sánchez M, Briones-Vozmediano E. Experiencia de mujeres con infección prenatal por virus Zika que continuaron la gestación en Colombia. Gac Sanitar [Internet]. 2021 [citado 10 Feb 2022];35(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.scielosp.org/pdf/ga/2021.v35n5/465-472/es>
79. Jimenez-Canizales C, Sarmiento-Ospina A, Chavarro-Ordoñez R, Vasquez-Serna H, Lasprilla-Urreg, M, Montero-Cruz E. Manifestaciones agudas en infección por virus del chikungunya en una ciudad endémica de Colombia. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 11 Feb 2022];46(3):[aprox. 17 p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v46n3/1561-3127-rcsp-46-03-e1903.pdf>
80. Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Guía de la sociedad española de infectología pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simple. An Pediatr [Internet]. 2018 [citado 10 Feb 2022];89(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
<https://www.analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1695403318300122>
81. Kumar M, Saadaoui M, Khodor SA. Infections and pregnancy: effects on maternal and child health. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 [citado 16 Nov 2022];12:[aprox. 15 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9217740/pdf/fcimb-12-873253.pdf>

82. Garcia Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subias J, Alarcón Alacio MT, Gonzalez Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE, et al. Agenesia renal unilateral. Nuevos argumentos acerca de la relación genética entre la urolitiasis y las malformaciones renales. *An Pediatr [Internet]*. 2016 [citado 4 Nov 2022];85(5):[aprox.17 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403315004014>
83. Zhou XY, Zheng HY, Han L, Wang Y, Zhang L, Shu XM, et al. Copy number variations analysis identifies qprt as a candidate gene associated with susceptibility for solitary functioning kidney. *Front Genet [Internet]*. 2021 [citado 16 Nov 2022];12:[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165445/pdf/fgene-12-575830.pdf>
84. Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krithivasan P, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet [Internet]*. 2019 [citado 2 Nov 2022];51(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668343/pdf/nihms-1510061.pdf>
85. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*.

- 2022 [citado 2 Nov 2022];37(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8788237/pdf/gfab218.pdf>
86. Al-Hamed MH, Sayer JA, Alsahan N, Edwards N, Ali W, Tulbah M, et al. Missense Variants in GFRA1 and NPNT Are Associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Genes* [Internet]. 2022 [citado 16 Nov 2022]; 13(10):[aprox 8 p.]. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/genes/genes-13-01687/article_deploy/genes-13-01687.pdf?version=1663723694
87. Lin S, Shi S, Huang L, Lei T, Cai D, Hu W, et al. Is an analysis of copy number variants necessary for various types of kidney ultrasound anomalies in fetuses? *Mol Cytogenet* [Internet]. 2019 [citado 2 Nov 2022];12(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<https://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13039-019-0443-3.pdf>
88. Wu C-HW, Lim TY, Wang C, Seltzsam S, Zheng B, Schierbaum L, et al. Copy number variation analysis facilitates identification of genetic causation in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur Urol Open Sci* [Internet]. 2022 [citado 2 Nov 2022];44:[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9520493/pdf/main.pdf>
89. Kopac M, Kordic R. Associated anomalies and complications of multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Rep* [Internet]. 2022 [citado 2 Nov 2022];14:[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9504218/pdf/pediatrrep-14-00044.pdf>

90. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 [citado 2 Nov 2022];24(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-pdf/24/6/1810/7634571/gfn777.pdf>
91. Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Su B, et al. Diverse phenotypes in children with PAX2-related disorder. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 2019 [citado 6 Nov 2022];7(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565600/pdf/MGG3-7-e701.pdf>
92. Nassr AA, Shamshirsaz AA, Erfani H, Espinoza H, Sanz Cortes M, Koh CJ, et al. Outcome of fetuses with lower urinary tract obstruction and normal amniotic fluid volume in second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado 6 Nov 2022];54(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/uog.20288?download=true>
93. Katsoufis CP, DeFreitas M, Leuchter J, Seeherunvong W, Chandar J, Abitbol C. Predictors of advanced chronic kidney disease in infancy after definitive vesicoamniotic shunting for congenital lower urinary tract

- obstruction. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 6 Nov 2022];10:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9614428/pdf/fped-10-977717.pdf>
94. Vieira M, Ferreira A, Nolasco F. Congenital kidney and urinary tract anomalies: a review for nephrologists. *Port J Nephrol Hypert* [Internet]. 2018 [citado 12 Dic 2021];32(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://cdn02.spnephro.pt/pjnh/70/09Nefro324Review3.pdf>
95. Arora V, Khan S, El-Hattab AW, Dua Puri R, Rocha ME, Merdzanic R, et al. Biallelic pathogenic GFRA1 variants cause autosomal recessive bilateral renal agenesis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 [citado 13 Jun 2022];32(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/32/1/223.full.pdf>
96. Vivier P-H, Augdal TA, Avni FE, Bacchetta J, Beetz R, Bjerre AK, et al. Standardization of pediatric uroradiological terms: a multidisciplinary European glossary. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];48(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790858/pdf/247_2017_Article_4006.pdf
97. Chaaara H, Adadi H, Attar I, Jayi S, Alaoui FZF, Melhouf MA. Prenatal diagnosis of multicystic dysplastic kidney: about 18 cases. *Pan African Med J* [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];33:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815520/pdf/PAMJ-33-279.pdf>

98. Durán Álvarez S, Hernández Hernández S, Morell Contreras M, Verdecia Cañizares C, Pineda Fernández D, Martín Machado LM. Tumor de Wilms en displasia renal multiquística. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2022 [citado 3 May 2022];94(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312022000200015
99. Di Giuliano F, Picchi E, Lacchè A, Bozzi A, Cavaleri Y, Garaci F, et al. Congenital kidney malformation: computed tomography and scintigraphy findings of renal reversed rotation. Radiol Case Rep [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];14(6):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439229/pdf/main.pdf>
100. Jallouli W, Sellami A, Chaker K, Bibi M, Ben Cheida M, Gargouri M, et al. About a case of ureteropelvic junction obstruction in L-shaped cross-fused kidney. Urol Case Rep [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];20:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077839/pdf/main.pdf>
101. Elbouti A, Rafai M, Jidane S, Belkouch A, Bakkali H, Belyamani L. Crossed renal ectopia discovered incidentally: about one case report. Pan Afr Med J [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];33:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756803/pdf/PAMJ-33-178.pdf>
102. Megged O, Cytter-Kuint R. Intrathoracic kidney. J Pediatr [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];211:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.jpeds.com/action/showPdf?pii=S0022-3476%2819%2930519-0>

103. Peñafiel-Freire D, Hernández-Martín S, Iceta-Lizarraga A, Urriza-Yeregui L. Ectopia renal intratorácica. *An Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 10 Ene 2021];92(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1695403319300220>
104. Balawender K, Cisek A, Cisek E, Orkisz S. Anatomical and clinical aspects of horseshoe kidney: A review of the current literature. *Int J Morphol* [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];37(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v37n1/0717-9502-ijmorphol-37-01-00012.pdf>
105. Jackson L, Woodward M, Coward R. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];33(4):[aprox.19 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859056/pdf/467_2017_Article_3629.pdf
106. Ahmad AE, Kogan BA. Congenital hydronephrosis. En: Barakat AJ, Gil Rushton H, editors. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract clinical implications in children*. Switzerland: Springer; 2016. p. 77-93.
107. Limwongse C. Developmental syndromes and malformations of the urinary tract. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S, editors. *Pediatric nephrology*. 7 ed. London: Springer; 2016. p. 135-178.
108. Kozlov VM, Schedl A. Duplex kidney formation: developmental mechanisms and genetic predisposition. *F1000Res* [Internet]. 2020 [citado 10 Ene

- 2021];9:[aprox. 12 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945105/pdf/f1000research-9-21753.pdf>
109. Alvarez N, García-Núñez B, Esteva C, Pérez-Gaspar M, Santiago S, Betancourth J, et al. Dilatación endoscópica anterograda como abordaje alternativo del megauréter obstructivo primario. *Cir Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 17 May 2022];34(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
https://secipe.org/coldata/upload/revista/2021_34-2ESP_100.pdf
110. Atta O, Alhawari H, Murshidi M, Tarawneh E, Murshidi M. An adult ureterocele complicated by a large stone: a case report. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];44:[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927814/pdf/main.pdf>
111. Nakahara Y, Nakada S, Hitomi K, Hanaki S, Doi K, Goto T, et al. Urological anomalies associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome, a case series. *J Pediatr Surg Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 10 Ene 2021];52:[aprox. 4 p.]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213576619303495/pdf?md5=ba010aa38d732f762dcf52ea9cc637ae&pid=1-s2.0-S2213576619303495-main.pdf>
112. Arlen AM, Cooper CS. Vesicoureteral reflux. En: Barakat AJ, Gil Rushton H, editors. *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: clinical implications in children*. Switzerland: Springer; 2016. p. 95-113.

113. Yrabién J, Morell M, Cordié Jackson E. Reflujo vesicoureteral y nefropatía de reflujo o cicatrizal. En: Alfonso Guerra JP, editors. Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 401-6.
114. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. Int J Urol [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2022];27(6):[aprox.10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318347/pdf/IJU-27-480.pdf>
115. Alsaywid BS, Mohammed AF, Jbril SM, Bahashwan M, Mukharesh L, Al Khashan M. Renal outcome among children with posterior urethral valve: When to worry? Urol Ann [Internet]. 2021 [citado 19 Feb 2022];13(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052897/pdf/UA-13-30.pdf>
116. Zhang H, Zhang L, Guo N. Validation of "urinary tract dilation" classification system: correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020 [citado 10 Ene 2021];99(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959922/pdf/medi-99-e18707.pdf>
117. Knoers N, Renkema K. The genomic landscape of CAKUT; you gain some, you lose some. Kidney Int [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];96(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2819%2930343-6>

118. Gong Y, Zhang Y, Shen Q, Xiao L, Zhai Y, Bi Y, et al. Early detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: cross-sectional results of a community-based screening and referral study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [citado 10 Ene 2021];8(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988092/pdf/bmjopen-2017-020634.pdf>
119. Chen C, Chou H, Chiou Y. Factors associated with long-term progression of pediatric chronic kidney disease of nonglomerular etiologies. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 [citado 10 Oct 2021];118(10):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664618302821/pdf?md5=5e1ebefbcda6ea1d9d730fc5bd69b543&pid=1-s2.0-S0929664618302821-main.pdf>
120. Bilardo CM, Ushakov F. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. En: Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ, editors. *Fetal medicine. Basic science and clinical practice*. 3 ed. London: Elsevier; 2020. p. 176-93.
121. Mileto A, Itani M, Katz DS, Siebert JR, Dighe MK, Dubinsky TJ, et al. Fetal urinary tract anomalies: review of pathophysiology, imaging, and management. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2018 [citado 10 Nov 2021];210(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/epdf/10.2214/AJR.17.18371>
122. Li N, Ji L, Chao S, Yuan K, Meng H, Huang Z, et al. Ultrasound screening and follow-up study of congenital anomalies of the kidney and urinary tract

- in neonates. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Internet]. 2019 [citado 14 May 2022];51(6):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7433604/pdf/bjdxxyxb-51-6-1062.pdf>
123. Hamadah H, Hijazi O, Faraji M, Kabbani M. Bedside ultrasonography screening for congenital renal anomalies in children with congenital heart diseases undergoing cardiac repair. J Saudi Heart Assoc [Internet]. 2018 [citado 14 May 2022];30(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000884/pdf/main.pdf>
124. Pearson TA, Califf RM, Roper R, Engelgau MM, Khoury MJ, Alcantara C, et al. Precision health analytics with predictive analytics and implementation research: jacc state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2022];76(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720354000/pdf?md5=9c715d42aa745ef467b02818b8d54f8a&pid=1-s2.0-S0735109720354000-main.pdf>
125. Kriegova E, Kudelka M, Radvansky M, Gallo J. A theoretical model of health management using data-driven decision-making: the future of precision medicine and health. J Transl Med [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2022];19(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885377/pdf/12967_2021_Article_2714.pdf
126. Liu Y, Shi H, Yu X, Xiang T, Fang Y, Xie X, et al. Risk factors associated with Renal and urinary tract anomalies delineated by an ultrasound-

- screening program in infants. *Front Pediatr.* 2022;9:728548. doi: 10.3389/fped.2021.728548. PubMed PMID: 35141176; PubMed Central PMCID: PMC8819178.
127. Vasconcelos MA, Oliveira EA, Simões E, Silva AC, Dias CS, Mak RH, et al. A predictive model of postnatal surgical intervention in children with prenatally detected congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Front Pediatr [Internet].* 2019 [citado 15 May 2022];7:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454042/pdf/fped-07-00120.pdf>
128. Ramayani O, Djas Y, Ramayati R, Eyanoe P, Ritarwan K. Models predicting complication in congenital anomaly kidney and urinary tract. *Curr Pediatr Res [Internet].* 2019 [citado 15 May 2022];23(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/models-predicting-complication-in-congenital-anomaly-kidney-and-urinary-tract.pdf>
129. Matsell DG, Catapang M. Predicting outcomes and improving care in children with congenital kidney anomalies. *Pediatr Nephrol [Internet].* 2020 [citado 16 May 2022];35(10):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-020-04677-2.pdf>
130. Urisarri A, Gil M, Mandiá N, Aldamiz-Echevarría L, Iria R, González-Lamuño D, et al. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound screening. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2018 [citado 15 Nov 2022];97(32):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133615/pdf/medi-97-e11819.pdf>

131. Narikot A, Pardeshi VC, Shubha AM, Iyengar A, Vasudevan A. Deciphering the mutation spectrum in south Indian children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. BMC Nephrol [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2022];23(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8722277/pdf/12882_2021_Article_2628.pdf
132. Katsoufis CP, DeFreitas MJ, Infante JC, Castellan M, Cano T, Vaccaro DS, et al. Risk assessment of severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a birth cohort. Front Pediatr. 2019;7:182. doi: 10.3389/fped.2019.00182. PubMed PMID: 31139603; PubMed Central PMCID: PMC6527773.
133. Hays T, Thompson MV, Bateman DA, Sahni R, Tolia VN, Clark RH, et al. The Prevalence and clinical significance of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in preterm infants. JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2231626. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31626. PubMed PMID: 36103177; PubMed Central PMCID: PMC9475384.
134. Zheng Q, Furth SL, Tasian GE, Fan Y. Computer aided diagnosis of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract in children based on ultrasound imaging data by integrating texture image features and deep transfer learning image features. J Pediatr Urol [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2022];15(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410741/pdf/nihms-1514302.pdf>

135. Kotu V, Deshpande B. Classification. En: Data science. 2 ed. Massachusetts: Morgan Kaufmann; 2019. p. 65-163.
136. Fernández Felix BM. Validación interna de modelos predictivos de regresión logística. Comando de validación [Tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2018. Disponible en: https://eprints.ucm.es/id/eprint/49486/1/TFM_Borja%20Fern%C3%A1ndez%20Felix.pdf
137. Herrera Masó R, Calero-Ricardo J, González Rangel M, Collazo Ramos M, Travieso González Y. El método de consulta a expertos en tres niveles de validación. Rev Habanera Cienc Méd [Internet]. 2022 [citado 22 May 2022];21(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v21n1/1729-519X-rhcm-21-01-e4711.pdf>
138. López Fernández R, Crespo Borges T, Hurtado EC, Palmeros Urquiza D, Juca Maldonado F, García Saltos M. Expertos y prospectiva en la investigación pedagógica. Cienfuegos: Universo Sur; 2016.
139. Ugwu NI, Uneke CJ. Iron deficiency anemia in pregnancy in Nigeria a systematic review. Nigerian J Clin Pract [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2022];23(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.njcponline.com/temp/NigerJClinPract237889-6839388_185953.pdf
140. Bongomin F, Olum R, Kyazze AP, Ninsiima S, Nattabi G, Nakyagaba L, et al. Anemia in ugandan pregnant women: a cross-sectional, systematic

- review and meta-analysis study. Trop Med Health [Internet]. 2021 [citado 10 Jun 2022];49(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919073/pdf/41182_2021_Article_309.pdf
141. Pérez Caballero M, León Álvarez J, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra J, Navarro Despaigne D, de la Noval García R, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Cubana Med [Internet]. 2017 [citado 17 Abr 2022];56(4):[aprox. 41 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n4/med01417.pdf>
142. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension [Internet]. 2022 [citado 17 Abr 2022];79(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://hypertasi.gr/images/guidelines/2022-Kateuthynteries-odegies-tes-Amerikanikes-etairias-Kardiologia-gia-ten-ypertase-sten-enkymosyne.pdf>
143. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2022];22(9):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773049/pdf/nihms-1652697.pdf>
144. Soria-Gonzales L, Moquillaza-Alcántara V. Índice de masa corporal pregestacional y ganancia de peso gestacional relacionados con el peso al

- nacer. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2022];88(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v88n4/0300-9041-gom-88-04-212.pdf>
145. Herrera Cartaya C, Lage Dávila A, Betancourt Cervantes J, Barreto Fiu EL, Crombet Ramos T. Nomograma de predicción para la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19. Eur J Health Res [Internet]. 2021 [citado 20 Ene 2022];7(2):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8047660.pdf>
146. Herrera Cartaya CE, Betancourt Cervantes JR, Lage Dávila A, Berrio Águila JE, Hidalgo Mesa C, Barreto Fiu EE. Algoritmos para la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19. Acta Méd Centro [Internet]. 2021 [citado 20 Ene 2022];15:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v15n4/2709-7927-amdc-15-04-474.pdf>
147. Del Valle Benavides A. Curvas ROC (Receiver operating characteristic) y sus aplicaciones [Tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20A%20Roc%20C3%ADo%20del%20TFG.pdf>
148. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. Biometrics [Internet]. 1977 [citado 9 Jun 2022];33(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/2529786>
149. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013 [citado

- 10 Jun 2022];310(20):[aprox. 4 p.]. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/1760318/jsc130006.pdf>
150. Herrera Martínez M, Fernández Tejera C, Noa Machado M, Rodríguez Pérez A, Rojas Carrazana M, Navarro Ruiz M, et al. Cohorte de malformaciones congénitas y discapacidad cognitiva en la atención genética comunitaria en Villa Clara. An Academ Cienc Cuba [Internet]. 2016 [citado 8 Feb 2022];6(3):[aprox. 17 p.]. Disponible en:
<http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/download/619/626>
151. Basabe Ochoa A, Troche Herмосilla A, Martínez Pico M. Epidemiología de las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario en pacientes pediátricos en un Hospital de referencia. Rev Nac (Itauguá) [Internet]. 2020 [citado 14 May 2022];12(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v12n2/2072-8174-hn-12-02-28.pdf>
152. Okoronkwo, NC, Levy, C, Khumalo, T, Moonsamy, G. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in a South African paediatric nephrology setting. S Afr J Child Health [Internet]. 2020 [citado 16 Nov 2022];14(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://www.sajch.org.za/index.php/SAJCH/article/download/1540/1000>
153. Hechavarría Pérez P, Tejeda Dilou Y, Barreiro Cisneros G, Gómez Pérez H. Incidencias de las malformaciones congénitas renales fetales diagnosticadas por ultrasonografía bidimensional. Rev Cubana Obstetr Ginecol [Internet]. 2019 [citado 15 May 2022];45(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v45n3/1561-3062-gin-45-03-e484.pdf>

154. Henge Jorge Alberto JI, Durán Álvarez S, Sosa Palacios O, Hernández Hernández JS, Calviac Mendoza R, Diaz Zayas N. Diagnóstico prenatal y posnatal de anomalías del tracto urinario. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [citado 3 May 2022];92(2):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92n2/1561-3119-ped-92-02-e1070.pdf>
155. Çetinkaya PG, Gülhan B, Düzova A, Beşbaş N, Hayran M, Topaloğlu R, et al. Clinical characteristics of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and predictive factors of chronic kidney disease. Turk J Pediatr [Internet]. 2020 [citado 25 Feb 2022];62(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_2205.pdf
156. Jiang D, Wang Q, Shi Z, Sun J. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children with congenital heart defects. Kidney Blood Press Res [Internet]. 2020 [citado 25 Feb 2022];45:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/PDF/504224>
157. Nuñez-Copo C, Gómez-Pérez H, Arguelles-Arza M, Frómeta-Montoya C. Defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía bidimensional. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2021 [citado 16 May 2022];37(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v37n1/1561-3038-mgi-37-01-e1226.pdf>
158. Chen L, Chiou J, Huang J, Su P, Chen J. Birth defects in Taiwan: A 10-year nationwide population-based, cohort study. J Formos Med Assoc [Internet]. 2020 [citado 22 Mar 2021];119:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664619304887/pdf>

[?md5=f40ea4acdd2239cc0d6c8b3ab89d9b4e&pid=1-s2.0-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210707/pdf/main.pdf)

[S0929664619304887-main.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210707/pdf/main.pdf)

159. Parimi M, Nitsch D. A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 [citado 10 Oct 2021];5(5):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210707/pdf/main.pdf>
160. Bhowmik B, Siddique T, Majumder A, Mdala I, Hossain IA, Hassan Z, et al. Maternal BMI and nutritional status in early pregnancy and its impact on neonatal outcomes at birth in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2022];19(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849244/pdf/12884_2019_Article_2571.pdf
161. Chang E, Hafner H, Varghese M, Griffin C, Clemente J, Islam M, et al. Programming effects of maternal and gestational obesity on offspring metabolism and metabolic inflammation. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2022];9(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831633/pdf/41598_2019_Article_52583.pdf
162. Chen YH, Li L, Chen W, Liu ZB, Ma L, Gao XX, et al. Pre-pregnancy underweight and obesity are positively associated with small-for-gestational-age infants in a Chinese population. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2022];9(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820714/pdf/41598_2019_Article_52018.pdf

163. Soyly A, Erođlu H, Arslansoyu amlar S, Trkmen MA, Kavuku S. Prenatal risk factors for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Turk Nephrol, Dial Transplant J [Internet]. 2017;26(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://turkjinephrol.org/Content/files/sayilar/315/161-165.pdf>
164. Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, et al. Environmental and genetic risk factors of congenital anomalies: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. J Korean Med Sci [Internet]. 2021 [citado 17 Jun 2022];36(28):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289720/pdf/jkms-36-e183.pdf>
165. van de Putte R, de Walle HEK, van Hooijdonk KJM, de Blaauw I, Marcelis CLM, van Heijst A, et al. Maternal risk associated with the VACTERL association: a case control study. Birth Defects Res [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2022];112(18):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bdr2.1773>
166. García García PM, Luis Yanes MI, García Nieto V. Litiasis renal. Nefrología al día [Internet]. 2019 [citado 17 May 2022]:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-pdf-litiasis-renal-242>
167. García Nieto V, Sotoca Fernández J, O'Hagan M, Arango Sancho P, Luis Yanes MI. Historia familiar de litiasis renal en pacientes diagnosticados de infecci3n del tracto urinario por Escherichia Coli. An Pediatr [Internet]. 2018 [citado 18 May 2022];88(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403317301984>

168. Alhasan KA SM, Albanna AS, Temsah M-H AZ, Abdalla MS, Alotaibi NG KN, Zaher ZF, JA aK. Comparison of renal stones and nephrocalcinosis in children: findings from two tertiary centers in Saudi Arabia. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 22 Ene 2022];9:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8802231/pdf/fped-09-736308.pdf>
169. Cuello Gacía C, Pérez Gaciola G. El tabaquismo pasivo en mujeres embarazadas aumenta el riesgo de malformaciones congénitas y mortinatos. *Evid Pediatric* [Internet]. 2011 [citado 12 Feb 2022];7(34):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5616753.pdf>
170. Luo R, Zhang H, Mukherjee N, Karmaus W, Patil V, Arshad H, et al. Association of grandmaternal smoking during pregnancy with DNA methylation of grandchildren: the Isle of Wight study. *Epigenomics* [Internet]. 2021 [citado 11 Feb 2022];13(18):[aprox.10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8503801/pdf/epi-13-1473.pdf>
171. Siegel, S. Estadística no paramétrica. 2 ed. Nueva York: Mc Graw-Book Company; 1998. P. 301-25.
172. Alvarez N, Delgado Alvira R, Gonzalez Ruiz Y, Fernandez Atuan R, Siles Hinojosa A, Rihuete Heras MA, et al. Predicting long-term renal damage in children with vesicoureteral reflux under conservative initial management: 205 cases in a tertiary referral center. *Cent European J Urol* [Internet]. 2018 [citado 11 Feb 2022];71(1):[aprox.6 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5926634/pdf/CEJU-71-1513.pdf>

173. Boateng EY, Abaye DA. A Review of the logistic regression model with emphasis on medical research. Journal of Data Analysis and Information Processing [Internet]. 2019 [citado 17 Jun 2022];7:[aprox. 17 p.]. Disponible en: https://www.scirp.org/pdf/JDAIP_2019101114465046.pdf
174. Hernández Cortés C, Meyer Talón M, López López C, Lemus Cázares A, Carrillo Ramírez SC, Esponda Prado JG. Desempeño de los sistemas de puntuación pronóstica en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Pedregal. Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2019 [citado 10 Jun 2022];17:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v17n2/1870-7203-amga-17-02-119.pdf>
175. Sagaró N, Zamora L. Evolución histórica de las técnicas estadísticas y las metodologías para el estudio de la causalidad en Ciencias Médicas. MEDISAN [Internet]. 2019 [citado Jun 2022];23(3):[aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/download/2434/pdf>
176. Párraga Martínez I, Pérula de Torres LA, González Lama J, Jiménez García C, Sánchez Montero R, Rider Garrido F. Características clínico-epidemiológicas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en médicos de familia: un estudio de casos y controles. Aten Prim [Internet]. 2021 [citado 10 Jun 2022];53(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746083/pdf/main.pdf>
177. Torregroza-Diazgranados E. Pruebas diagnósticas: Fundamentos de los estudios diagnósticos, evaluación de la validez e interpretación clínica de

- sus resultados. Rev Colomb Cir [Internet]. 2021 [citado 10 Jun 2022];36:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v36n2/2619-6107-rcci-36-02-193.pdf>
178. Steyerberg E. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. EEUU: Springer; 2019.
179. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C, van Diepen M. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? Clin Kidney J [Internet]. 2020 [citado 16 Nov 2022];14(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857818/pdf/sfaa188.pdf>
180. Heller G. The added value of new covariates to the brier score in cox survival models. Lifetime data analysis [Internet]. 2021 [citado 17 Jun 2022];27(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7855634/pdf/nihms-1639955.pdf>
181. Kerz G, Zerbini E, Velázquez M. Curva ROC y la teoría de las decisiones en las Ciencias de la Salud. Santa Fe. Argentina: Editorial de la Universidad Católica de Santa Fe; 2016.
182. Díaz-García L, Medina-Vera I, García-de la Puente S, González-Garay A, Chiharu Murata C. Estudios de exactitud diagnóstica. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2019 [citado 10 Jun 2022];40(6):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art07.pdf>

Anexos

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO PARA LA MADRE, PADRE O TUTOR

Con el propósito de estudiar los factores de riesgo de las anomalías congénitas urinarias, se realiza esta investigación que incluye a los pacientes atendidos en consulta de Nefrología con el propósito de mejorar la atención médica especializada a los infantes con esta enfermedad.

La investigación no implica pruebas diagnósticas o procedimientos sobreañadidos a los que establecen los protocolos diagnósticos y terapéuticos en cada caso en particular.

Es completamente libre para decidir si su hijo participa o no en el estudio. Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas médicas y presentados en eventos científicos, sin presentar en ningún momento los datos particulares de los pacientes, para evitar que puedan ser identificados. Estos resultados serán puestos a disposición de la comunidad científica, en aras de mejorar la asistencia a otros niños con situaciones similares. Si autoriza la participación, puede abandonarlo en el momento que desee. Agradecemos mucho su colaboración y el valioso aporte que pueda brindarnos.

Declaratoria de voluntariedad:

He entendido el propósito de este estudio, he leído la información que me brinda y he tenido la oportunidad de preguntar sobre diferentes aspectos de la misma.

Yo acepto voluntariamente y autorizo la participación de mi hijo como uno de los niños del grupo y estoy consciente del derecho que tengo de abandonar el estudio en cualquier momento.

Firma de la persona

Fecha

Firma del investigador

Fecha

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO PARA EL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO MARIANA GRAJALES.

Título de la investigación: Factores predictivos de las malformaciones congénitas renales y del tracto urinario en el paciente menor de un año.

El servicio de nefrología del Hospital Pediátrico Provincial “José Luis Miranda” asiste a niños y niñas con enfermedad renal crónica, entidad que no siempre se logra diagnosticar durante el embarazo o en los primeros meses de vida, lo que implica que muchos de estos pacientes, en el momento del diagnóstico presenten una afectación importante del funcionamiento renal. Por este motivo, el equipo de trabajo de nefrología pediátrica proyecta realizar una investigación científica con el propósito de lograr el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica en pediatría secundaria a anomalías congénitas renales y de vías urinarias. Con un propósito solamente científico, le solicita autorización para revisar los libros de registros de necropsia, con el objetivo de obtener los datos de interés para la investigación.

Como Jefe de departamento, luego de revisar el proyecto de investigación, es completamente libre para decidir si autoriza o no la obtención de los datos necesarios para el estudio. Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas médicas y presentados en eventos científicos, sin presentar en ningún momento los datos particulares de los pacientes, para evitar que puedan ser identificados. Estos resultados serán puestos a disposición de la comunidad

científica, en aras de mejorar la asistencia a otros niños con situaciones similares.

Si autoriza la revisión de los documentos, puede detenerlo en el momento que desee, siempre que existan razones éticas que afecten la investigación.

Agradecemos mucho su colaboración y el valioso aporte que pueda brindarnos.

Declaratoria de voluntariedad:

He entendido el propósito de este estudio, he leído la información que me brinda y he tenido la oportunidad de preguntar sobre diferentes aspectos de la misma.

Yo acepto voluntariamente y autorizo la revisión de los libros de registros de necropsias. Estoy consciente que tengo el derecho de detener la revisión documental en cualquier momento, siempre que existan razones éticas para hacerlo.

Firma del Jefe de dpto.

Firma del investigado

Fecha

Fecha

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO FUNDAMENTADO PARA EL CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA DE VILLA CLARA.

Título de la investigación: Factores predictivos de las malformaciones congénitas renales y del tracto urinario en el paciente menor de un año.

El servicio de nefrología del Hospital Pediátrico Provincial “José Luis Miranda” asiste a niños y niñas con enfermedad renal crónica, entidad que no siempre se logra diagnosticar durante el embarazo o en los primeros meses de vida, lo que implica que muchos de estos pacientes, en el momento del diagnóstico presenten una afectación importante del funcionamiento renal. Por este motivo, el equipo de trabajo de nefrología pediátrica proyecta realizar una investigación científica con el propósito de lograr el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica en pediatría secundaria a anomalías congénitas renales y de vías urinarias. Con un propósito solamente científico, se le solicita que permita revisar los registros médicos de RECUMAC Y RECUPREMAC, con el objetivo de obtener los datos de interés para la investigación.

Como Jefe de departamento, luego de revisar el proyecto de investigación, es completamente libre para decidir si autoriza o no la obtención de los datos necesarios para el estudio. Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas médicas y presentados en eventos científicos, sin presentar en ningún momento los datos particulares de los pacientes, para evitar que puedan ser identificados. Estos resultados serán puestos a disposición de la comunidad científica, en aras de mejorar la asistencia a otros niños con situaciones similares.

Si autoriza la revisión de los documentos, puede detenerlo en el momento que desee, siempre que existan razones éticas que afecten la investigación. Agradecemos mucho su colaboración y el valioso aporte que pueda brindarnos.

Declaratoria de voluntariedad:

He entendido el propósito de este estudio, he leído la información que me brinda y he tenido la oportunidad de preguntar sobre diferentes aspectos de la misma.

Yo acepto voluntariamente y autorizo la revisión de los libros de registros médicos RECUMAC Y RECUPREMAC. Estoy consciente del derecho que tengo de detener la revisión documental en cualquier momento, siempre que existan razones éticas para hacerlo.

Firma del Jefe de dpto.

Fecha

Firma del investigador

Fecha

ANEXO 4

SOLICITUD DE CRITERIOS A EXPERTOS.

Estimado Profesor (a)

Con motivo de la investigación que se encuentra en ejecución sobre los factores de riesgo asociados a las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias, como parte de mi ejercicio para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas, me dirijo a usted para solicitar su criterio como experto en el tema.

El objetivo de esta investigación es diseñar un índice predictivo y una escala de estratificación del riesgo de tener un hijo con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias, a partir del análisis de los factores de riesgo en la población estudiada, desde enero del 2000 a diciembre del 2019.

Después de realizar una amplia revisión bibliográfica y las primeras consultas realizadas a un grupo de expertos, se analizaron las siguientes variables, que constituyen factores de riesgo asociados:

Edad materna (años)

Sexo

Hábito de fumar (pasiva y activa) durante el embarazo

Consumo de alcohol

Infecciones durante el embarazo y en cual semana de gestación

Medicamentos utilizados durante el embarazo

Antecedentes familiares de malformaciones renales y de las vías urinarias.

Antecedentes familiares de litiasis renal

Anemia durante el embarazo

Hipertensión arterial crónica

Hipertensión arterial gestacional

Diabetes pregestacional

Diabetes gestacional

Malnutrición por exceso (sobrepeso y obesas)

Resulta muy importante que, según su experiencia, nos ordenara de menor a mayor importancia, estas variables.

Una vez realizado el análisis estadístico mediante regresión logística binaria, se obtiene el modelo predictivo, que incluye las siguientes variables:

Hábito de fumar (pasiva y activa) durante el embarazo

Antecedentes familiares de malformaciones renales y de las vías urinarias.

Antecedentes familiares de litiasis renal

Anemia durante el embarazo

Hipertensión arterial gestacional

Malnutrición por exceso (sobrepeso y obesas)

¿Considera usted, que se debe incluir o excluir algún factor de riesgo del modelo predictivo propuesto?

¿Puede usted recomendar a algún otro experto que podamos consultar?

Muy agradecida por su apoyo y por contribuir con su experiencia a la investigación.

Dra. María del Carmen Saura Hernández.

ANEXO 5

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

- Nombre y Apellidos del niño (a) _____
- Fecha de nacimiento _____
- Municipio _____
- Edad (meses) _____
- Sexo _____
- Color de la piel _____
- Edad materna _____
- Peso al nacer _____
- Edad gestacional _____
- Interrupción del embarazo si__no__

Motivo

Edad gestacional

- Antecedentes patológicos familiares de CAKUT (Tipo y grado de parentesco)

Agenesia renal

Hipoplasia renal

Displasia renal multiquística

Ectopia renal

Riñón en herradura

Riñón en torta

Estenosis de la unión pieloureteral

Doble sistema pielocalicial

Ureterocele

Uréter ectópico

Estenosis de la unión ureterovesical

Reflujo vesicoureteral

Valva de uretra posterior

Otras

- Antecedentes patológicos familiares de otras enfermedades renales (Tipo y grado de parentesco)

Litiasis renal

Enfermedades glomerulares

Enfermedades tubulares

Otras

- Antecedentes prenatales

Tratamiento de fertilidad

Número de embarazo y orden del que se analiza

Hemoglobina materna

Infecciones durante el embarazo (tipo y tratamiento)

Diabetes mellitus pregestacional

Diabetes mellitus gestacional

Hipertensión arterial crónica

Hipertensión arterial gestacional

Hábito de fumar (activa o pasiva)

Consumo de alcohol

Otras

Presencia o no de anomalía renal diagnosticada durante la gestación

Otras anomalías congénitas asociadas

- Informe del ultrasonido
-
-

- Tipo de anomalía renal detectada
-

- Semana de la gestación en que fue detectada la malformación renal
-

- Informe del ultrasonido postnatal
-
-

- Resultados de otros estudios (UCM, GG)
-
-
-

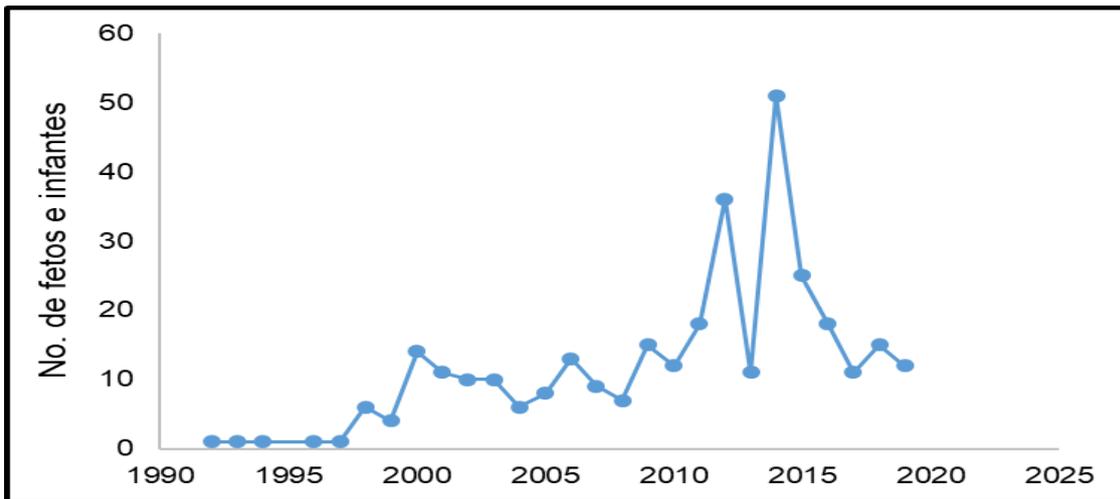
- Diagnóstico definitivo
-
-

ANEXO 6
TABLAS Y FIGURAS



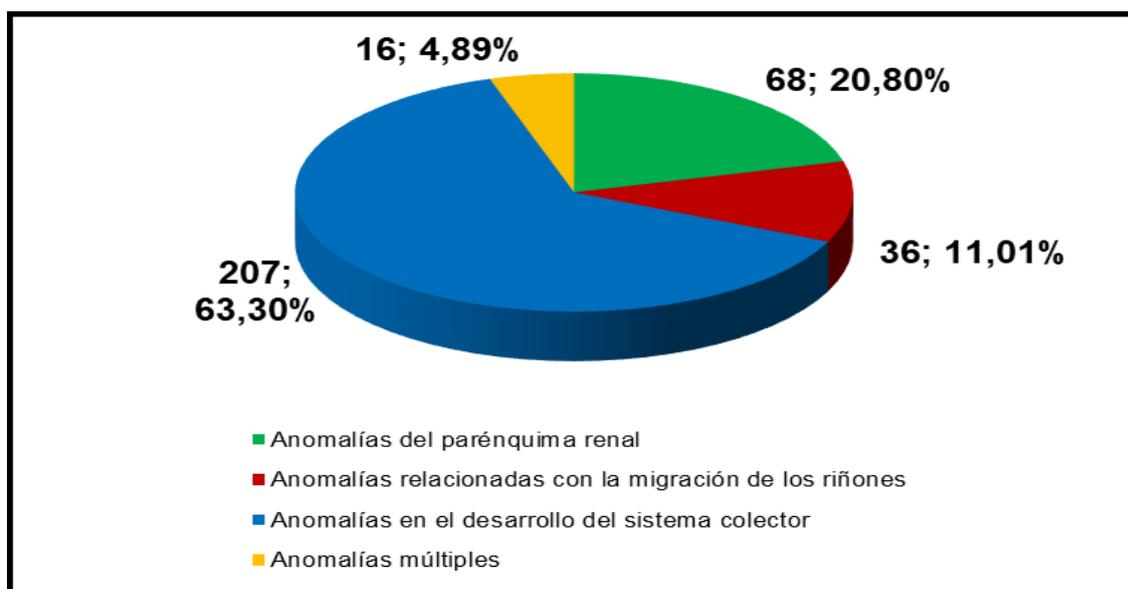
Fuente: Hoja de cálculo de Excel

Figura 1 Municipio de residencia de los fetos y los infantes con CAKUT



Fuente: Hoja de cálculo de Excel

Figura 2 Año de nacimiento de los fetos y los infantes con anomalías congénitas renales y de las vías urinarias



Fuente: Tabla 1

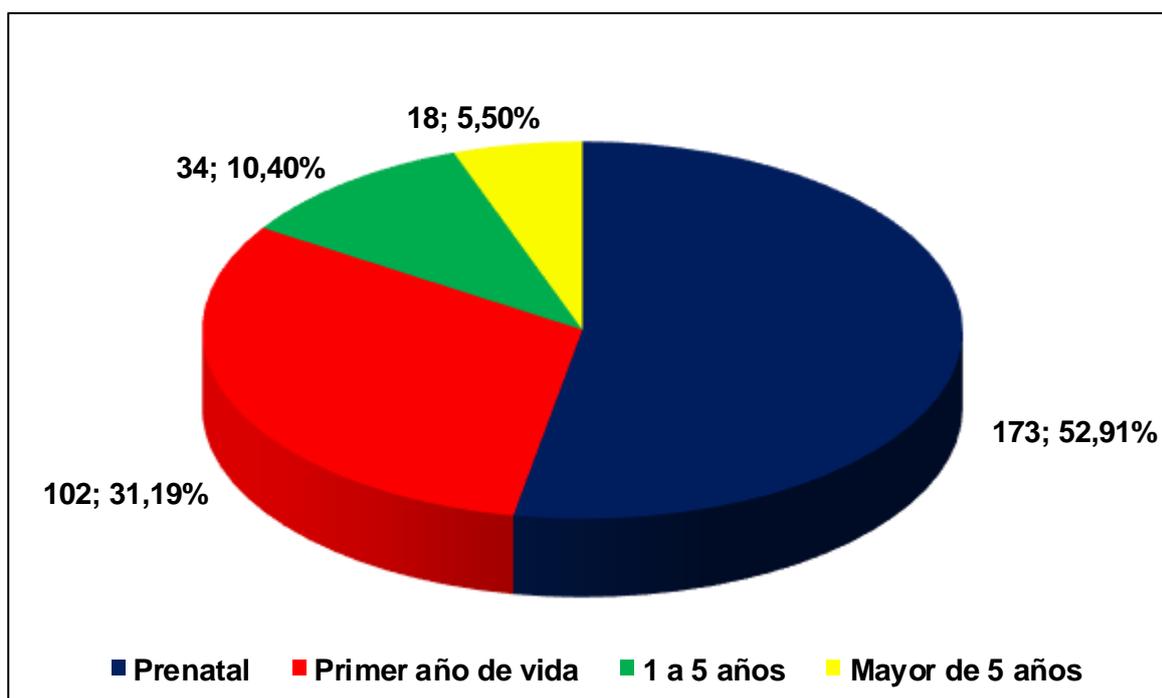
Figura 3 Clasificación de las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias

Tabla 1 Distribución de los fetos y los infantes con CAKUT según clasificación y sexo

Clasificación de la CAKUT	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%*	No.	%*		
Anomalías del parénquima renal	30	44,12	38	55,88	68	100,00
Anomalías relacionadas con la migración de los riñones	20	55,56	16	44,44	36	100,00
Anomalías en el desarrollo del sistema colector	121	58,45	86	41,55	207	100,00
Anomalías múltiples	7	43,75	9	56,25	16	100,00
Total	178	54,43	149	45,57	327	100,00

*Porcentaje calculado con relación a la fila

Fuente: Modelo de recogida de datos



Fuente: Tabla 2

Figura 4 Etapa del diagnóstico de las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias

Tabla 2 Distribución de los fetos y los infantes con CAKUT según clasificación y grupo de edad al diagnóstico

Clasificación de la CAKUT	Grupo de edad al diagnóstico								Total	
	Prenatal		Primer año de vida		1 a 5 años		Mayor de 5 años			
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%
Anomalías del parénquima renal	49	72,06	13	19,12	3	4,41	3	4,41	68	100,00
Anomalías relacionadas con la migración de los riñones	10	27,78	13	36,11	6	16,67	7	19,44	36	100,00
Anomalías en el desarrollo del sistema colector	102	49,28	73	35,27	25	12,08	7	3,38	207	100,00
Anomalías múltiples	12	75,00	3	18,75	0	0,00	1	6,25	16	100,00
Total	173	52,91	102	31,19	34	10,40	18	5,50	327	100,00

Fuente: Modelo de recogida de datos

*Porcentaje calculado con relación a la fila

Tabla 3 Distribución de los fetos y los infantes con CAKUT según clasificación y nacido vivo

Clasificación de la CAKUT	Nacido vivo				Total	
	Si		No		No.	%
	No.	%*	No.	%*		
Anomalías del parénquima renal	55	18,39	13	46,43	68	20,79
Anomalías relacionadas con la migración de los riñones	35	11,71	1	3,57	36	11,01
Anomalías en el desarrollo del sistema colector	196	65,55	11	39,29	207	63,30
Anomalías múltiples	13	4,35	3	10,71	16	4,89
Total	299	100,00	28	100,00	327	100,00

Fuente: Modelo de recogida de datos

*Porcentaje con relación a las columnas.

p=0,001

Tabla 4 Distribución de los infantes con CAKUT según clasificación y edad gestacional

Clasificación de la CAKUT	Edad gestacional							
	Pretérmino		A término		Postérmino		Total	
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%
Anomalías del parénquima renal	8	14,55	47	85,45	0	0,00	55	100,00
Anomalías relacionadas con la migración de los riñones	2	5,71	33	92,29	0	0,00	35	100,00
Anomalías en el desarrollo del sistema colector	7	3,57	188	95,92	1	0,51	196	100,00
Anomalías múltiples	3	27,08	10	76,92	0	0,00	13	100,00
Total	20	6,69	278	92,98	1	0,33	299	100,00

Fuente: Modelo de recogida de datos

*Porcentaje calculado con relación a la fila

Tabla 5 Distribución de los infantes con malformaciones congénitas renales y de las vías urinarias según clasificación y peso al nacer

Clasificación de la CAKUT	Peso al nacer							
	Bajo peso		Normopeso		Macrosómicos		Total	
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%
Anomalías del parénquima renal	8	14,55	44	80,00	3	5,45	55	100,00
Anomalías relacionadas con la migración de los riñones	7	20,00	27	77,14	1	2,86	35	100,00
Anomalías en el desarrollo del sistema colector	27	13,78	149	76,02	20	10,20	196	100,00
Anomalías múltiples	5	38,46	8	61,54	0	0,00	13	100,00
Total	47	15,72	228	76,25	24	8,03	299	100,00

Fuente: Modelo de recogida de datos

*Porcentaje calculado con relación a la fila

Tabla 6 Características clínico-epidemiológicas de las madres y de los fetos e infantes en los grupos de casos y controles

Variables epidemiológicas y clínicas	Grupos		p	OR	IC (95%)
	Casos (n=327)	Controles (n=787)			
Fetos e infantes					
Sexo					
Masculino	178 (54,43%)	387 (49,17%)	0,110 ^b	1,23	0,95 - 1,60
Femenino	149 (45,57%)	400 (50,83%)			
APF de CAKUT	151 (46,18%)	37 (7,24%)	<0,001 ^b	10,99	7,77 - 15,54
APF de litiasis renal	72 (22,02%)	30 (3,81%)	<0,001 ^b	7,12	4,55 - 11,16
Madres					
Edad materna (años)	26 (22 - 30)	25 (22 - 29)	0,067 ^a	1,02	1,00-1,05
Hábito de fumar	158 (48,32%)	50 (6,35%)	<0,001 ^b	13,78	9,62 - 19,74
Consumo de alcohol	22 (6,73%)	2 (0,64%)	<0,001 ^b	11,28	4,23 -30,06
Anemia	81 (24,77%)	68 (8,64%)	<0,001 ^b	3,48	2,44 - 4,96
HTA crónica	37 (11,31%)	58 (7,37%)	0,032 ^b	1,60	1,04 -2,48
HTA gestacional	47 (14,37%)	7 (0,89%)	<0,001 ^b	18,70	8,36 - 41,86
Diabetes pregestacional	13 (3,98%)	14 (1,78%)	0,003 ^b	2,29	1,06 - 4,92
Diabetes gestacional	52 (15,90%)	8 (0,89%)	<0,001 ^b	18,41	8,64 - 39,25
Malnutrición por exceso	88 (26,91%)	9 (1,14%)	<0,001 ^b	31,83	15,79 - 64,16

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

% en base al total de las columnas

Datos presentados: Mediana (Rango intercuartílico), n (%). Los valores de p fueron calculados por el test de Mann-Whitney (a), test Chicuadrado de homogeneidad (b).

APF: antecedentes patológicos familiares

CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract

HTA: hipertensión arterial

Tabla 7 Nivel de concordancia de los expertos

COEFICIENTE DE CONCORDANCIA	VALOR ALFA	N-1 GL	S2/CHI (TABLAS)	S2/CHI (CALCULADO)
0.838407746	0.05	10	0.999999999	108.993007
	0.01	10	18.30703805	
Se rechaza la hipótesis nula (H0) de que no existe comunidad de preferencia entre los expertos para un nivel de significación de 0,05				
Se rechaza la hipótesis nula (H0) de que no existe comunidad de preferencia entre los expertos para un nivel de significación de 0,01				

Tabla 8 Frecuencias asignada a los lugares en orden creciente

INDICADORES	FRECUENCIAS ASIGNADA A LOS LUGARES EN ORDEN CRECIENTE										
	1_ro	2_do	3_ro	4_to	5_to	6_to	7_mo	8_vo	9_no	10_mo	11_mo
1. Sexo	11	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Hábito de fumar (pasiva y activa) durante el embarazo	0	1	9	2	1	0	0	0	0	0	0
3. Consumo de alcohol	0	3	1	7	1	0	0	0	1	0	0
4. Antecedentes familiares de anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
5. Antecedentes familiares de litiasis renal	2	1	0	0	5	1	4	0	0	0	0
6. Anemia durante el embarazo	0	6	3	2	0	0	1	1	0	0	0
7. Hipertensión arterial crónica	0	0	0	1	4	6	1	0	1	0	0
8. Hipertensión arterial gestacional	0	0	0	1	1	4	6	0	1	0	0
9. Diabetes pregestacional	0	0	0	0	1	0	0	11	0	1	0
10. Diabetes gestacional	0	0	0	0	0	1	0	1	10	1	0
11. Malnutrición por exceso	0	0	0	0	0	1	1	0	0	11	0

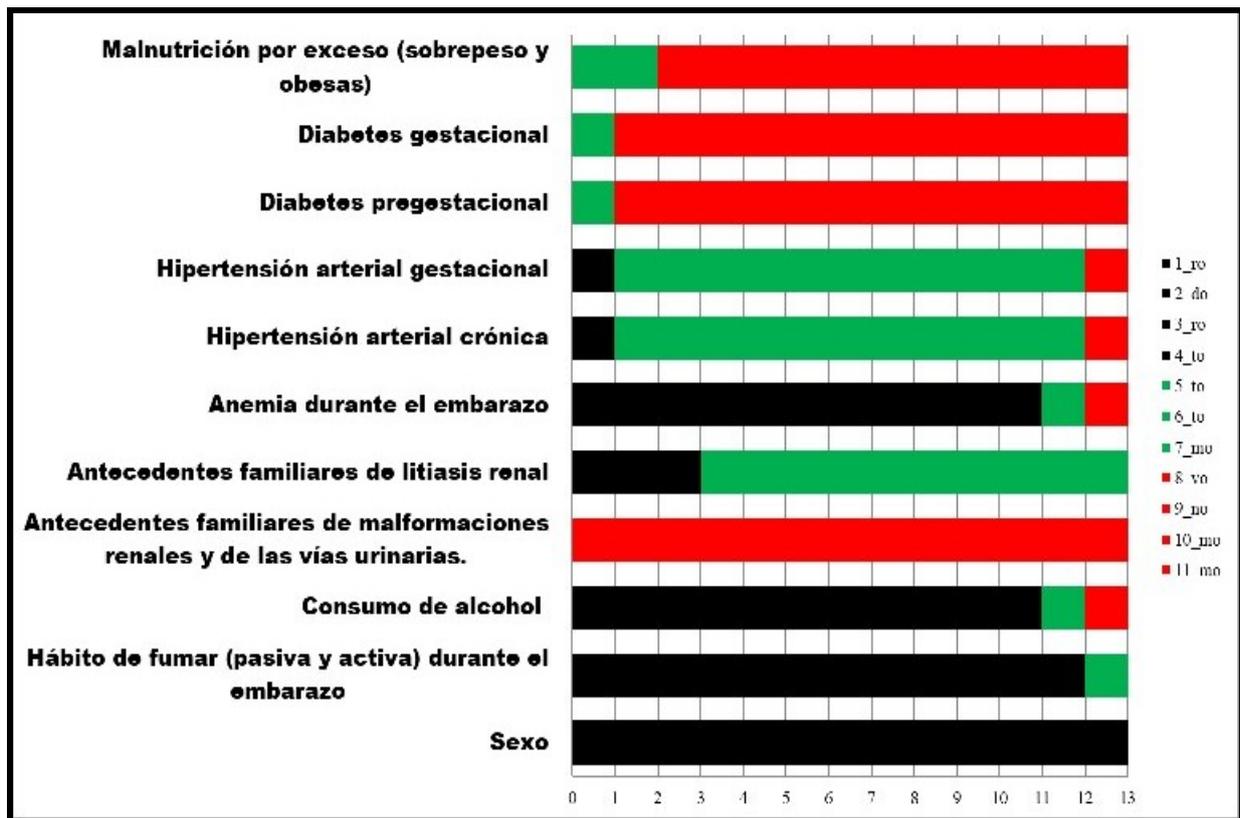


Figura 5 Distribución de frecuencia de los factores de riesgo, según valoración por expertos

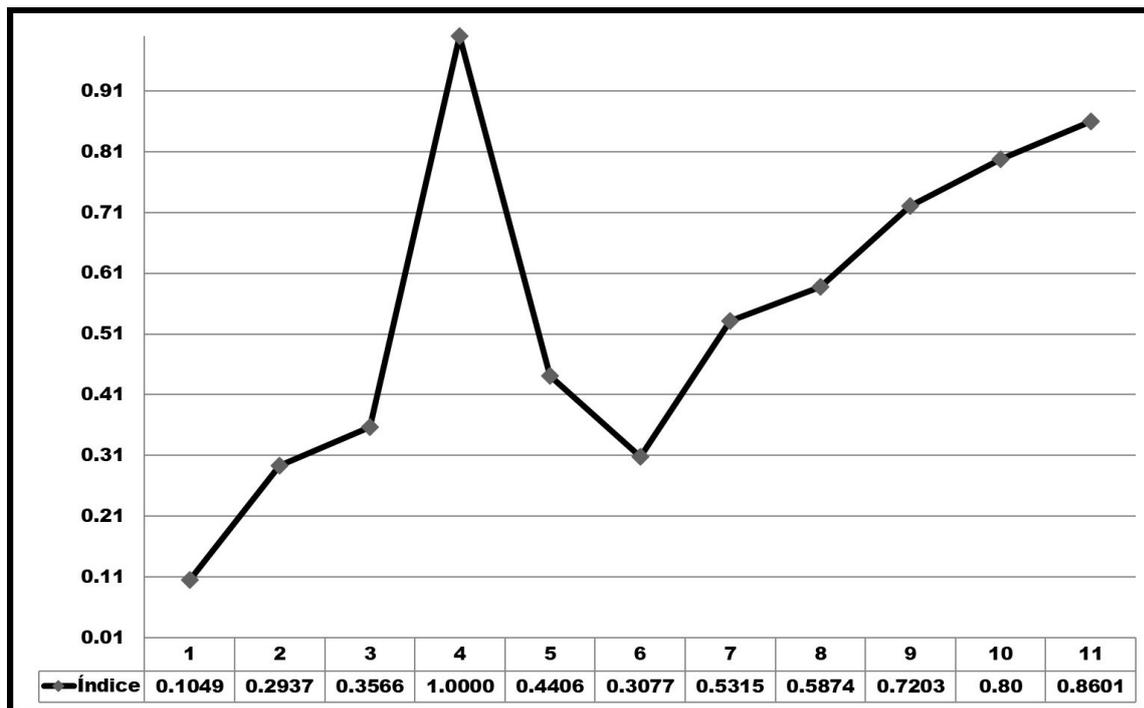


Figura 6 La gráfica de índices por indicadores o factores de riesgo

1. Sexo
2. Hábito de fumar (pasiva y activa) durante el embarazo
3. Consumo de alcohol
4. Antecedentes familiares de anomalías congénitas renales y de las vías urinarias.
5. Antecedentes familiares de litiasis renal
6. Anemia durante el embarazo
7. Hipertensión arterial crónica
8. Hipertensión arterial gestacional
9. Diabetes pregestacional
10. Diabetes gestacional
11. Malnutrición por exceso (sobrepeso y obesas)

Tabla 10. Resultados del análisis multivariado de regresión logística

Variables	β	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (β)	I.C. 95% para Exp (β)	
							Inferior	Superior
HTA gestacional (X_1)	3,329	0,713	21,781	1	0,000	27,917	6,897	113,002
Hábito de fumar (X_2)	2,911	0,299	94,722	1	0,000	18,380	10,227	33,035
Malnutrición por exceso (X_3)	2,656	0,620	18,366	1	0,000	14,243	4,227	47,994
APF de CAKUT (X_4)	2,235	0,311	51,729	1	0,000	9,349	5,084	17,190
APF de litiasis renal (X_5)	1,895	0,432	19,258	1	0,000	6,651	2,853	15,503
Anemia (X_6)	1,035	0,365	8,018	1	0,005	2,814	1,375	5,759
Constante	-2,999	0,211	201,988	1	0,000	0,050		

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

OR=Exp β

APF: antecedentes patológicos familiares

CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract

HTA: hipertensión arterial

Ecuación del modelo de regresión logística. Índice predictor de CAKUT ($y=1$)

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(-3+3,33X_1+2,91X_2+2,66X_3+2,24X_4+1,9X_5+1,04X_6)}}$$

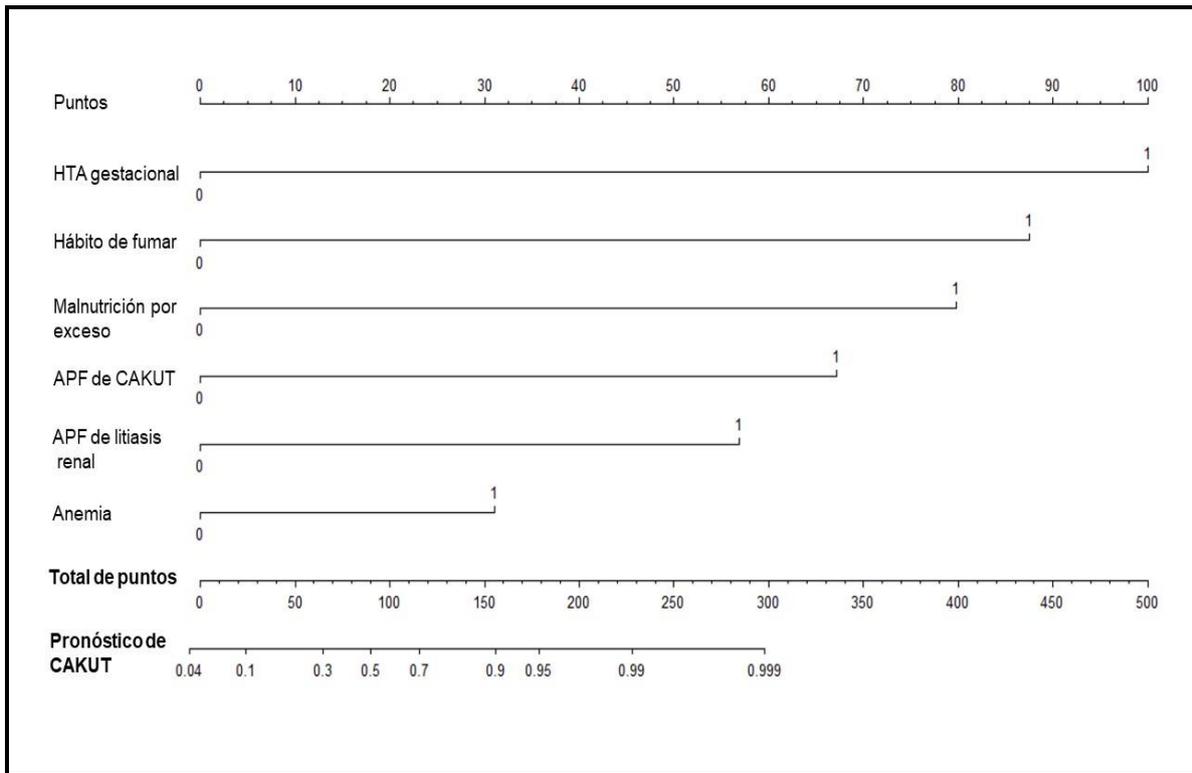


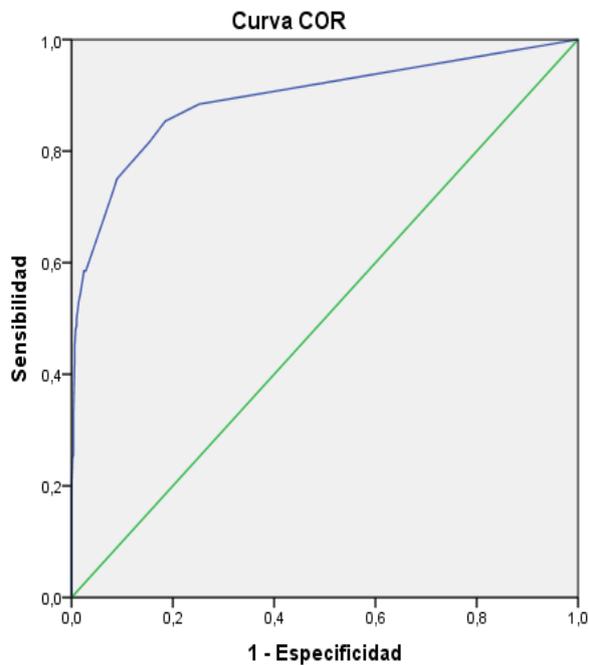
Figura 7 Nomograma de riesgo de CAKUT

APF: antecedentes patológicos familiares
 CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract
 HTA: hipertensión arterial

Tabla 11 Calibración del índice predictivo

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso	Ji cuadrado	gl	Sig.
1	,693	3	,875

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.



Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

Figura 8 Curva ROC del índice para evaluar su discriminación.

Área bajo la curva ROC: 0,894; (IC: 0,862-0,925) (DeLong)

Punto de corte: 0,5 Resultado positivo si probabilidad $\geq 0,5$

Tabla 12 Resultados de la validación interna del índice predictivo (División de datos)

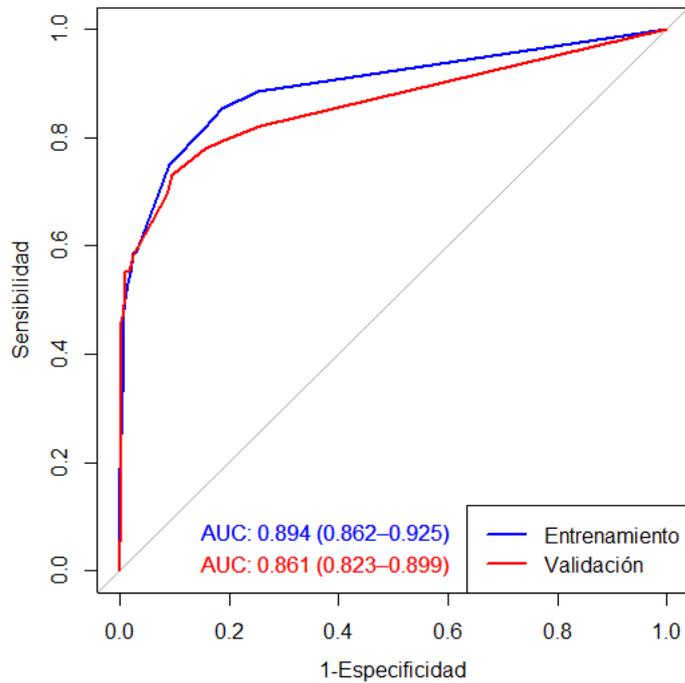
Observado	Pronosticado						
	Muestra de entrenamiento				Muestra de prueba		
	Presencia de CAKUT		Porcentaje correcto	Presencia de CAKUT		Porcentaje correcto	
	No	Sí		No	Sí		
Presencia de CAKUT	No	480	12	97,6	288	7	97,6
	Sí	68	96	58,5	68	95	58,3
Porcentaje global				87,8	83,6		

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

Tabla 13 Medidas de eficacia del índice predictivo

Medidas de eficacia y desempeño	Muestra de entrenamiento			Muestra de prueba		
	Valor	Intervalo de confianza (95%)		Valor	Intervalo de confianza (95%)	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	58,54	50,69	66,38	58,28	50,41	66,16
Especificidad	97,56	96,10	99,03	97,63	95,72	99,53
Exactitud (accuracy)	87,80	85,22	90,39	83,62	80,13	87,12
Índice de Youden	0,56	0,48	0,64	0,56	0,48	0,64
Razón de verosimilitud positiva (RV+)	24,00	13,53	42,59	24,56	11,68	51,65
Razón de verosimilitud negativa (RV-)	0,43	0,35	0,35	0,43	0,36	0,51
Coeficiente de Kappa	0,633	p=0,000		0,610	p=0,000	

Fuente: Hoja de resultados del Epidat versión 3.1



AUC: área bajo la curva

Figura 9 Curva ROC del índice para evaluar su discriminación en la muestra de entrenamiento y de validación

Punto de corte: 0,5 Resultado positivo si probabilidad $\geq 0,5$

Tabla 14 Calibración del índice predictivo en la muestra para validación. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Prueba de Hosmer y Lemeshow		
Ji cuadrado	gl	Sig.
28.011	3	0.000003613

Tabla 15 Calibración del índice predictivo.

Puntuación de Brier	
Muestra de entrenamiento	0.09018224
Muestra para validación	0.1213189

Tabla 16 Construcción de la escala de riesgo

Variables	β	Wj
HTA gestacional (X_1)	3,329	3
Hábito de fumar (X_2)	2,911	3
Malnutrición por exceso (X_3)	2,656	3
APF de CAKUT (X_4)	2,235	2
APF de litiasis renal (X_5)	1,895	2
Anemia (X_6)	1,035	1

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

APF: antecedentes patológicos familiares

CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract

HTA: hipertensión arterial

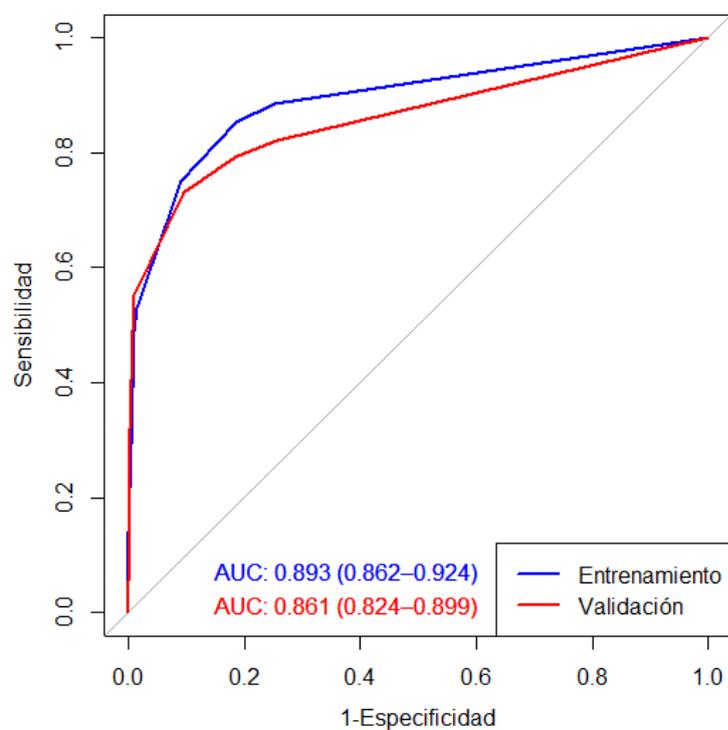
$$Escala = 3X_1 + 3X_2 + 3X_3 + 2X_4 + 2X_5 + X_6$$

$X_i = 1$ Sí, $X_i = 0$ No, $i=1,2,3,4,5,6$

Tabla 17 Indicadores de rendimiento de la escala de riesgo

Indicadores de rendimiento	Muestra de entrenamiento	Muestra de prueba
Área bajo la curva ROC	0,893	0,861
Intervalo de confianza (95%)	0,860-0,926	0,821-0,902
Test de Hosmer-Lemeshow	0,976	0,134

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0



AUC: área bajo la curva

Figura 10 Curva ROC de la escala de riesgo para evaluar su discriminación en la muestra de entrenamiento y de validación

Punto de corte: 0,5 Resultado positivo si probabilidad $\geq 0,5$

Tabla 18 Clasificación del riesgo según los percentiles

Clasificación del riesgo	Escala (puntos)
Bajo ($\leq P_{75}$)	≤ 3
Moderado ($P_{75} < Escala \leq P_{90}$)	$3 < Escala \leq 5$
Alto ($> P_{90}$).	> 5

Tabla 19 Estratificación del riesgo en las muestras de entrenamiento y de prueba

Estratos de riesgo		Muestra de entrenamiento			Muestra de prueba		
		Presencia de CAKUT			Presencia de CAKUT		
		No	Sí	Total	No	Sí	Total
Bajo riesgo	No.	485	77	562	292	73	365
	%	86,3	13,7	100,0	80,0	20,0	100,0
Riesgo moderado	No.	5	39	44	2	38	40
	%	11,4	88,6	100,0	5,0	95,0	100,0
Alto riesgo	No.	2	48	50	1	52	53
	%	4,0	96,0	100,0	1,9	98,1	100,0
Total	No.	492	164	656	295	163	458
	%	75,0	25,0	100,0	64,4	35,6	100,0

Fuente: Hoja de resultados del IBM SPSS versión 21.0

Muestra de entrenamiento Ji-cuadrado=267,723 p=0,000

Muestra de prueba Ji-cuadrado=190,670 p=0,000