

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

**TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

**HISTORIA FAMILIAR EN NIÑOS CON ANOMALÍAS
CONGÉNITAS NEFROUROLÓGICAS**

**FAMILY HISTORY IN CHILDREN WITH CONGENITAL
ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT**

Autor.

Pablo Martino Redondo

Tutores.

Fernando Santos Rodríguez

Julián Rodríguez Suárez

Flor Ángel Ordóñez Álvarez

Agradecimientos

Quiero transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han hecho posible este trabajo.

A mis excelentes tutores, que han sido fuente inagotable de inspiración, consejo y apoyo, que me han acompañado en todo momento, ayudándome a recorrer este camino con confianza y decisión.

A mi familia, que con su paciencia, ánimo y cariño, me ha motivado a seguir adelante cada día y han alimentado mi espíritu para que nunca faltase un motivo para seguir adelante.

A mis amigos, que me han iluminado con su alegría y me han enseñado que cada pequeño esfuerzo forma parte de una gran aventura.

A la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo, mi hogar académico, así como a sus innumerables maestros, por transmitirme la curiosidad, inquietud, disciplina, conocimientos y pasión que me servirán de guía durante el resto de mi vida.

Pablo Martino Redondo

HISTORIA FAMILIAR EN NIÑOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS NEFROUROLÓGICAS

Índice

Resumen / Abstract	Pág. 1
1. Introducción	Pág. 3
1.1 - Concepto de CAKUT	Pág. 3
1.2 - Tipos de CAKUT	Pág. 4
1.3 - Epidemiología	Pág. 5
1.4 - CAKUT aislado vs CAKUT sindrómico. Aspectos genéticos	Pág. 6
1.5 - Diagnóstico y seguimiento de pacientes con CAKUT	Pág. 7
1.6 - Trascendencia CAKUT	Pág. 8
2. Hipótesis de trabajo	Pág. 9
3. Objetivos	Pág. 10
4. Materiales y métodos	Pág. 10
5. Resultados	Pág. 12
5.1 Diagnósticos, antecedentes y frecuencias	Pág. 12
5.2 Datos de los informes	Pág. 14
5.3 Datos de los cuestionarios	Pág. 14
5.4 Datos comparados	Pág. 15
6. Discusión	Pág. 15
6.1 Diagnósticos y frecuencias	Pág. 15
6.2 Antecedentes familiares	Pág. 16
6.3 Comparación cuestionarios - informes	Pág. 17
6.4 Hipótesis secundarias	Pág. 19

6.5 Limitaciones	Pág. 20
7. Conclusiones	Pág. 21
8. Bibliografía	Pág. 22
9. Anexos	Pág. 26

Anexo 1. Cuestionario de antecedentes familiares de patología nefrourológica.

Anexo 2. Resolución del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

Anexo 3. Tabla de variables y datos del estudio.

HISTORIA FAMILIAR EN NIÑOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS NEFROUROLÓGICAS

Resumen

Antecedentes: El término CAKUT abarca un amplio grupo de anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario, conocidas en la literatura por sus siglas en inglés (Congenital Anomalities of Kidney and Urinary Tract). Son alteraciones en su mayoría esporádicas, pero en las que se ha observado agregación familiar de casos, lo que sugiere la existencia de una predisposición genética subyacente. El objetivo de este estudio es analizar y evaluar los registros de antecedentes familiares en la historia clínica de pacientes pediátricos con CAKUT.

Métodos: Estudio observacional descriptivo y prospectivo, mediante encuesta a los familiares de los pacientes pediátricos con diagnóstico de CAKUT registrados en la Consulta Externa de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias durante un período de seis meses (1 de septiembre de 2021 - 1 de marzo de 2022). Se buscaron específicamente antecedentes familiares de patología nefrourológica en familiares de primer y segundo grado, comparando los resultados con los antecedentes que constaban en la historia familiar del primer informe de Nefrología Pediátrica de cada paciente.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de CAKUT. Se encontraron antecedentes familiares en 10 pacientes (31%). El primer informe de Nefrología Pediátrica registraba antecedentes en solo 4 de los 10 pacientes (40%), mientras que el cuestionario rellenado durante el estudio los registró en 9 pacientes (90%). El análisis comparativo cuestionario-informe reveló como correcto el registro de presencia o

ausencia de antecedentes familiares en el 56% de los informes, siendo incorrectos o incompletos el 44%.

Conclusión: En la práctica clínica habitual no se realiza de forma óptima una anamnesis meticulosa sobre los antecedentes familiares cuando se diagnostican nuevos casos de CAKUT. La búsqueda sistemática de posibles casos familiares de CAKUT podría contribuir a una mejora de la capacidad diagnóstica, así como a un mayor conocimiento sobre el origen genético de estas alteraciones.

Palabras clave: Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT). Antecedentes familiares. Anomalías renales.

FAMILY HISTORY IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT

Abstract

Background: The term CAKUT (Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract) encompasses a broad group of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. They are mostly sporadic alterations, but current evidence show family aggregation of cases, suggesting an underlying genetic predisposition. The objective of this study is to analyze and evaluate family history records in the clinical history of pediatric patients with CAKUT.

Methods: Descriptive and prospective observational study, through a survey of the relatives of pediatric patients diagnosed with CAKUT registered in the Pediatric Nephrology Physicians Office of the Central University Hospital of Asturias during a period of six months (September 1, 2021-March 1, 2022). Family history of nephrourological pathology in first and second degree relatives was specifically sought,

comparing the survey results with the data recorded in the family history of the first Pediatric Nephrology report of each patient.

Results: *32 patients diagnosed with CAKUT were included in the study. Family history was found in 10 patients (31%). The first Pediatric Nephrology report recorded history in only 4 of the 10 patients (40%), while the survey filled during the study recorded it in 9 patients (90%). The comparative survey-report analysis revealed that the registration of presence/absence of family history was correct in 56% of the reports, while 44% were incorrect or incomplete.*

Conclusion: *A meticulous family history is not optimally performed in routine clinical practice when new cases of CAKUT are diagnosed. The systematic search for possible family cases of CAKUT could contribute to an improvement in diagnostic, as well as a greater understanding of the genetic origin of these alterations.*

Keywords: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Family Background. Kidney malformations.*

1. Introducción:

1.1 - Concepto de CAKUT

Las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario, conocidas como CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) son un grupo heterogéneo de alteraciones de muy diferente pronóstico, resultantes de anomalías en el desarrollo embrionario del sistema renal y urinario: riñón, pelvis renal, uréter, vejiga y uretra. Pueden presentarse de forma aislada o, hasta en un 30% de los casos, como cuadros sindrómicos asociadas a otras alteraciones congénitas.

Estas anomalías incluyen alteraciones en la génesis y desarrollo del sistema colector o el parénquima renal, así como la migración de los riñones, coexistiendo a menudo en el mismo paciente. El pronóstico de estas alteraciones depende de su efecto en la función renal, y por tanto de la cantidad de nefronas funcionales en el momento del nacimiento, lo que determinará la capacidad funcional del sistema en el tiempo (1).

Cualquier alteración producida durante la embriogénesis renal o de la vía urinaria, ya sea por factores genéticos, mecánicos, epigenéticos, nutricionales o ambientales, puede producir alteraciones dando lugar a casos de CAKUT en la infancia (2).

1.2 - Tipos de CAKUT

En función del proceso alterado durante la embriogénesis, podemos clasificar los diferentes tipos de CAKUT en tres bloques: anomalías en el parénquima renal, anomalías en la migración y anomalías en el sistema colector. En la Tabla 1 se recogen los principales tipos de anomalías según la clasificación utilizada en el estudio:

CAKUT – Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract		
Parénquima renal	Migración renal	Sistema colector
* Displasia renal	* Ectopia renal	* Doble sistema renal
* Displasia renal multiquística	* Riñón en herradura	* Reflujo vesicoureteral
* Hipoplasia renal		* Estenosis ureteral
* Agenesia renal		* Válvulas de uretra posterior

Tabla 1. Clasificación de las principales anomalías congénitas nefrourológicas.

Anomalías en el parénquima:

- **Displasia renal:** Desarrollo aberrante del riñón. Por lo general se trata de riñones no funcionantes que tienden a involucionar. La **displasia multiquística** es un caso extremo en que gran parte del tejido renal está sustituido por quistes no comunicantes.
- **Hipoplasia renal:** Riñón de tamaño reducido con menor cantidad de nefronas.
- **Agenesia renal:** Ausencia de riñón y uréter.

Anomalías en la migración:

- **Ectopia renal:** Alteración del ascenso de los riñones desde la fosa pélvica hasta la fosa renal. Habitualmente el riñón se localiza en la zona pélvica.
- **Riñón en herradura:** Fusión de los dos riñones en la línea media por uno de sus polos.

Anomalías en el sistema colector:

- **Doble sistema renal:** Duplicidad ureteral completa o incompleta.
- **Reflujo vesicoureteral:** Paso retrógrado de orina desde la vejiga hacia los uréteres a través de una unión ureterovesical incompetente.
- **Estenosis ureteral:** Estrechamiento de los uréteres en la unión pieloureteral o unión ureterovesical. Produce dilatación (megauréter) e hidronefrosis.
- **Válvulas de uretra posterior:** Pliegues membranosos en la uretra posterior que producen obstrucción al flujo de orina. Solo afecta a varones.

1.3 - Epidemiología

Las CAKUT son más frecuentes en varones que en mujeres, y suponen en conjunto una patología muy prevalente en Pediatría. La frecuencia de aparición global se estima entre 3 y 6 casos por cada 1000 recién nacidos vivos (0,3-0,6%) (3,4). Aunque el pronóstico es muy variable y en muchos casos las anomalías son asintomáticas o incluso transitorias,

constituyen la causa más frecuente de enfermedad renal crónica no terminal (estadios II-IV, 58%) y terminal (40-50%) en la edad pediátrica (5), representando hasta el 50% de los trasplantes renales en la infancia (1). Además, suponen el 15-20% de las anomalías detectadas en las ecografías prenatales y en un 30% de los casos se asocian a otras alteraciones o malformaciones extrarrenales. (5)

Las CAKUT con mayor incidencia son las dilataciones de la vía urinaria (50-70%), seguidas del reflujo vesicoureteral (10-40%), estenosis pieloureteral (10-30%), megauréter (5-15%), displasia renal multiquística (2-5%), válvulas de uretra posterior (1-5%) y ureterocele (1-3%). Otras alteraciones como la ectopia o atresia ureteral o las enfermedades poliquísticas son menos frecuentes (6).

1.4 - CAKUT aislado vs CAKUT sindrómico. Aspectos genéticos.

El 70% de los casos de CAKUT se presentan como alteraciones puntuales, no asociadas a otras malformaciones o síndromes, y se clasifican como CAKUT aislado. Habitualmente son casos esporádicos, aunque se ha observado agregación familiar en un 10-20% de los casos (7,8), lo que sugiere una predisposición genética a este tipo de anomalías (9,10) con patrones de herencia poligénica en combinación con factores ambientales. La penetrancia de las mutaciones que pueden dar lugar a casos de CAKUT aislado suele ser incompleta, y tanto el fenotipo como el pronóstico puede ser muy variable, incluso dentro de la misma familia (10).

Entre los genes involucrados en el desarrollo de CAKUT, destacan por su alta frecuencia los genes HNF1B (11) y PAX2 (12). Las mutaciones del gen PAX2 se asocian con hipodisplasia renal asociada a coloboma y sordera, hipoplasia y displasia renal aisladas, así como displasia renal multiquística. Los defectos del gen HNF1B implicado en la

organogénesis de riñón, vía urinaria, hígado y páncreas, también se asocian con alteraciones del desarrollo causantes de hasta un 10% de los casos de CAKUT.

Existen también factores ambientales descritos como posibles desencadenantes de casos esporádicos de CAKUT: déficit de folato o vitamina A, obesidad, malnutrición, diabetes o consumo de alcohol/cocaína en la madre, fecundación in vitro y alteraciones en el enzima convertidor de angiotensina o sus receptores (13,14,15).

Las CAKUT también pueden formar parte de cuadros multiorgánicos vinculados a diferentes síndromes con patrones de herencia monogénica. Estos casos se clasifican como CAKUT sindrómico y han sido excluidos de este estudio por contar con un patrón de herencia determinado y conocido.

1.5 - Diagnóstico y seguimiento de pacientes con CAKUT

La evaluación de un paciente con CAKUT debería de incluir, además de los estudios analíticos y de imagen relacionados directamente con su alteración, la búsqueda exhaustiva de manifestaciones extrarrenales, así como la realización de una meticulosa historia familiar con objeto de identificar la causa subyacente y brindar adecuado consejo genético a las familias afectas. (16)

La ecografía es la prueba de elección para el diagnóstico prenatal de CAKUT, permitiendo detectar anomalías desde las semanas 12-15 de gestación (17), y valorar diferentes marcadores pronósticos de la función renal como: presencia de oligohidramnios, afectación uni o bilateral, diferenciación córticomedular (18), dilatación de la vía urinaria o alteraciones del parénquima renal.

Tras el nacimiento se recomienda evaluar exhaustivamente el caso mediante examen físico detallado, incluyendo evaluación pulmonar, búsqueda de masas abdominales y

malformaciones asociadas. Además, la realización de pruebas de imagen como la ecografía, el renograma diurético y la cistografía resulta útil en el periodo postnatal para detectar una posible obstrucción del tracto urinario, reflujo vesicoureteral u otras alteraciones relevantes (19).

1.6 - Trascendencia CAKUT.

Las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT) son un conjunto de alteraciones con alta prevalencia global y constituyen la principal causa de enfermedad renal terminal en la edad pediátrica. Su alta prevalencia, así como la gran cantidad de consultas, pruebas, recursos, seguimiento e intervenciones que requieren muchos pacientes, las convierte en patologías de gran relevancia e impacto en el ámbito de la Pediatría.

El pronóstico de los pacientes es muy variable y depende del impacto de las alteraciones sobre la función renal en la etapa prenatal, así como de la cantidad de nefronas funcionales presentes en el momento del nacimiento.

En la Figura 1 se recogen las principales causas de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica:

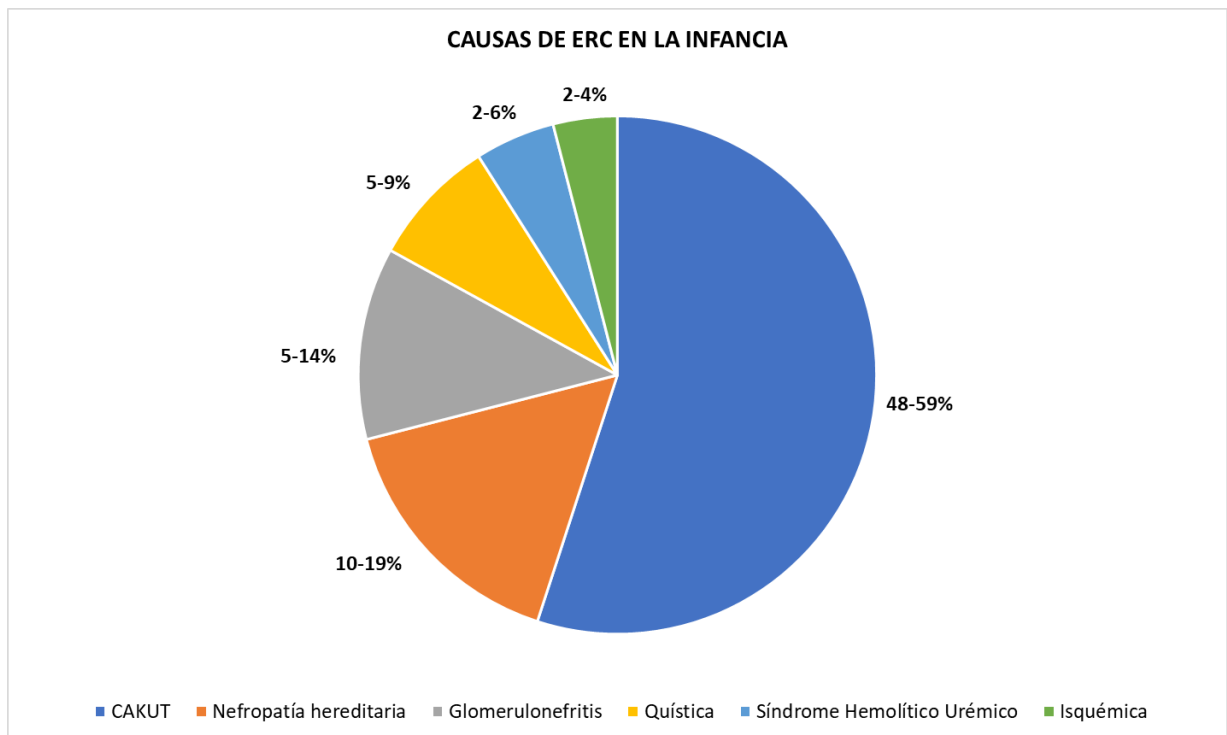


Figura 1. Etiología de la enfermedad renal crónica en la edad pediátrica¹.

2. Hipótesis de trabajo:

Este estudio parte de la hipótesis de que en la práctica clínica habitual no se realiza una anamnesis meticulosa sobre los antecedentes familiares cuando se diagnostican nuevos casos de CAKUT en pacientes pediátricos, o si se hace, esta es incompleta, no recogiendo todos los datos de la historia familiar. La búsqueda sistemática de posibles casos familiares de CAKUT facilitarían nuevos diagnósticos y podría contribuir a un mayor conocimiento sobre el origen genético de la enfermedad.

¹ De Harambat et al. Datos de ERC obtenidos del NAPRTCS. Registro italiano y registro belga.

3. Objetivos:

Los objetivos del estudio son los siguientes:

- Recopilar los diagnósticos principales de CAKUT entre los pacientes pediátricos que acuden a la Consulta Externa de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias.
- Clasificar los casos recopilados según el tipo de CAKUT diagnosticado y su frecuencia.
- Buscar y registrar la presencia o ausencia de antecedentes familiares de patología nefrourológica en padres, abuelos, tíos y hermanos de cada paciente a través de un cuestionario rellenado en la consulta.
- Comparar los antecedentes familiares obtenidos en la encuesta de este estudio con los antecedentes familiares que constaban en la historia clínica del primer informe de Nefrología Pediátrica tras el diagnóstico del paciente, valorando el grado de coincidencia entre los datos.
- Evaluar la calidad del registro de antecedentes familiares en los informes de la consulta de Nefrología Pediátrica.

4. Materiales y métodos:

Se trata de un estudio observacional descriptivo prospectivo. La muestra a estudio incluye los pacientes pediátricos con diagnóstico de CAKUT que acudieron a la Consulta Externa de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias durante un periodo preestablecido de 6 meses: entre el 1 de septiembre de 2021 y el 1 de marzo de 2022.

Durante la consulta, se entregó a los familiares acompañantes un cuestionario de cumplimentación voluntaria que incluía tres preguntas sobre los antecedentes

familiares del paciente, así como un árbol genealógico donde indicar (si los hubiere) los miembros de la familia afectados (Anexo 1).

Se explicó correctamente tanto los métodos y objetivos del estudio como la forma de contestar las preguntas y rellenar el árbol genealógico, dejando suficiente tiempo a los familiares en la consulta para completar el cuestionario.

Para la comparación de los datos recopilados en los cuestionarios, se utilizó la información de la historia familiar registrada en el informe más antiguo disponible de cada paciente en la primera consulta de Nefrología Pediátrica, considerando ésta como la primera entrevista clínica especializada con anamnesis tras su diagnóstico de CAKUT. Los informes se obtuvieron de forma anonimizada a partir de la base de datos cronológica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Para valorar la óptima anamnesis y registro de antecedentes familiares entre informes y cuestionarios, se consideraron como correctos aquellos informes donde la presencia o ausencia de antecedentes familiares coincidía con lo indicado en los cuestionarios, y como incorrectos aquellos en los que había discrepancias entre informe y cuestionario, incluyendo en este grupo los informes que no contaban con un apartado o mención a la presencia o ausencia de antecedentes familiares.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Se presentan medidas numéricas de resumen de las variables analizadas.

El proyecto del estudio ha sido revisado y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, así como con la exención del Consentimiento Informado, en resolución emitida el 5 de noviembre de 2021 (Anexo 2).

5. Resultados:

5.1 Diagnósticos, antecedentes y frecuencias:

Todos los acompañantes de los pacientes incluidos en el estudio aceptaron su participación en el estudio rellenando el cuestionario facilitado. Se incluyeron 32 pacientes en el estudio. De ellos, 22 eran de sexo masculino (69%) y 10 de sexo femenino (31%). Las edades del grupo estaban comprendidas entre las 5 semanas y los 15 años, siendo la mediana de edad de 6,5 años.

El diagnóstico principal de cada paciente se clasificó según la tabla de anomalías nefrourológicas presentada en la Introducción del estudio (Tabla 1). El 53% de los pacientes tenían diagnóstico de alguna alteración del sistema colector, el 34% de alteraciones del parénquima renal y un 13% de alteraciones de la migración renal. Las frecuencias de cada una de las alteraciones se describen en la Figura 2.

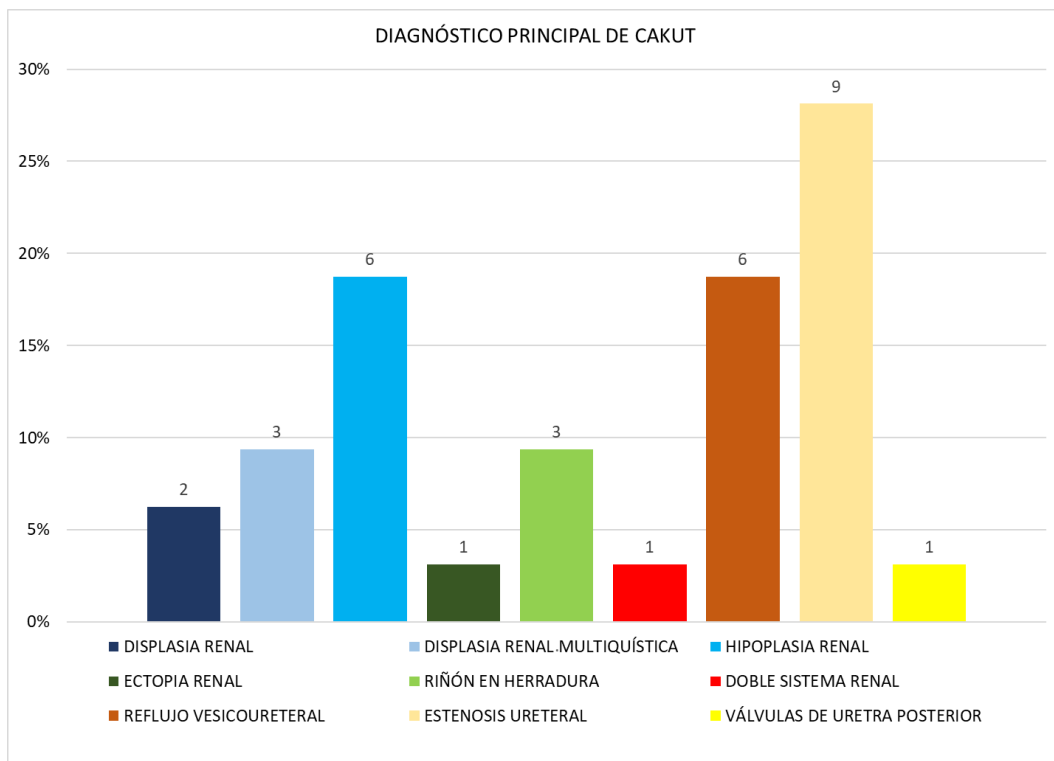


Figura 2. Frecuencias de los diferentes tipos de CAKUT incluidos en el estudio.

Se encontraron antecedentes familiares de patología o anomalías nefrourológicas en el 31% de los pacientes a estudio: de los cuales un 40% tenían antecedentes familiares de primer grado y un 60% antecedentes de segundo grado. En el 80% de los pacientes se encontró un solo antecedente familiar de primer o segundo grado, mientras que en el 20% restante se encontraron dos o más. El número total de antecedentes familiares encontrados durante el estudio fue de 12, con los siguientes diagnósticos o patologías: litiasis renal de repetición, nefronoptisis, riñón en esponja, tumor renal, pielonefritis recurrentes, estenosis ureteral con dilatación pielocalicial, enfermedad renal crónica, hipoplasia renal y reflujo vésicoureteral.

En 2 pacientes (6%), se encontraron tres antecedentes familiares no de primer o segundo grado (bisabuelo, tío segundo y prima) que no se contabilizan por estar fuera del rango de parentesco objetivo del estudio.

El diagnóstico de los 10 pacientes con antecedentes familiares, así como el familiar o familiares afectados y su patología se presentan en la Tabla 2.

ID	Diagnóstico CAKUT	Antecedente familiar (AF)	Patología del AF
1	Displasia renal multiquística.	Abuela paterna.	Litiasis renal de repetición.
2	Estenosis ureteral.	Tía paterna.	Nefronoptisis.
3	Displasia renal.	Abuelo materno.	Enfermedad renal crónica.
4	Hipoplasia renal.	Madre. Abuela materna.	Riñón en esponja. Tumor renal.
5	Reflujo vesicoureteral.	Abuela paterna.	ITUs recurrentes.

6	Estenosis ureteral	Hermana.	Estenosis ureteral.
7	Reflujo vesicoureteral.	Tío materno.	Enfermedad renal crónica.
8	Estenosis ureteral.	Tío materno. Abuela materna.	Hipoplasia renal. Hipoplasia renal.
9	Estenosis ureteral.	Hermano.	Reflujo vésicoureteral.
10	Ectopia renal.	Padre.	Litiasis renal de repetición.

Tabla 2. Diagnóstico y antecedentes familiares de pacientes con CAKUT.

De los 12 antecedentes encontrados, 5 eran de sexo masculino (42%) y 7 de sexo femenino (58%). El 50% de los antecedentes provenían de la rama materna de la familia del paciente, el 33% pertenecían a la rama paterna y un 17% eran hermanos o hermanas.

5.2 Datos de los informes:

De los 32 informes de historia clínica de los pacientes, en 4 constaban antecedentes familiares de patología nefrourológica (13%), en 20 se especificaba que no había antecedentes familiares de interés (62,5%). En 8 de los informes (25%) no había mención alguna a la presencia o ausencia de antecedentes familiares, estando ausente el apartado de Historia Familiar en la estructura del informe.

5.3 Datos de los cuestionarios:

De los 32 cuestionarios, en 9 constaban antecedentes familiares de patología nefrourológica (28%), en 23 se especificaba que no había antecedentes familiares de

interés (72%). De estos últimos, había 2 cuestionarios en los que se referían antecedentes familiares fuera del rango del estudio.

5.4 Datos comparados:

De los 10 pacientes con antecedentes familiares, 4 tenían registro de dichos antecedentes en el informe (40%) frente a los 9 que fueron declarados en el cuestionario (90%). El cuestionario reveló antecedentes familiares de primer o segundo grado no registrados previamente en 6 pacientes (60%).

El registro de antecedentes familiares en la historia clínica del primer informe tras el diagnóstico de CAKUT se reveló como correcto en un 56% de los pacientes, siendo incorrecto en un 44% de los mismos.

6. Discusión:

Los resultados del estudio son concordantes con los hallazgos de estudios previos publicados con series similares de pacientes pediátricos acerca de la agregación familiar y antecedentes de patología nefrourológica en casos de CAKUT aislado (9), así como con el papel que juega la genética en el desarrollo de estas alteraciones (20). Además, este estudio pone de manifiesto una posible deficiencia en la anamnesis y registro de antecedentes familiares tras el diagnóstico de nuevos pacientes pediátricos con CAKUT.

6.1 Diagnósticos y frecuencias:

La distribución por sexos de los pacientes de la muestra (69% niños y 31% niñas) es concordante con la mayor prevalencia de CAKUT en el sexo masculino (21,22).

La frecuencia de las alteraciones encontradas es congruente con las descritas en la literatura. El diagnóstico principal más frecuente fue el de estenosis ureteral (28%), anomalía que en función de su severidad condiciona pronósticos muy diversos: desde dilataciones transitorias sin relevancia clínica que podrían pasar incluso desapercibidas en muchos pacientes hasta ureterohidronefrosis de alto grado uni o bilaterales que condicionen disfunción grave y atrofia renal. Las diferentes alteraciones consecuencia de o asociadas a la estenosis ureteral (ectasia piélica, dilatación ureteral, hidronefrosis...) se clasifican en algunos estudios como tipos individuales de CAKUT, siendo los más frecuentes en la mayoría de las series (23,16).

Los siguientes diagnósticos en frecuencia fueron los de hipoplasia renal y reflujo vésicoureteral (19%), alteraciones que también tienen un pronóstico variable dependiendo del grado en que la malformación afecte a la función renal y de si se producen en uno o ambos sistemas renoureterales.

6.2 Antecedentes familiares:

De los 32 pacientes a estudio, se encontraron antecedentes familiares de primer o segundo grado de patología nefrourológica o diagnóstico posible o confirmado de CAKUT en 10 pacientes (31%), una cifra superior al 10-20% descrito la literatura (24,25). Esta diferencia probablemente se deba tanto a la aplicación de criterios más restrictivos para la descripción de antecedentes familiares en otros estudios como a la consideración únicamente de parientes de primer grado o la confirmación diagnóstica en los antecedentes descritos mediante ecografía.

6.3 Comparación cuestionarios - informes:

De los 10 pacientes con antecedentes familiares en la muestra, los informes de nefrología pediátrica realizados por los diferentes médicos responsables de la consulta en una primera anamnesis tras el diagnóstico de CAKUT sólo registraban la presencia de antecedentes en 4 de ellos, mientras que en los cuestionarios de este estudio, rellenos por los progenitores en la consulta se registraron antecedentes en 9 pacientes. En uno de los cuatro pacientes con antecedentes registrados en el informe, no constaban antecedentes en el cuestionario, lo que probablemente se deba a un sesgo de memoria, en un paciente con una alteración que no condicionaba un mal pronóstico. Los datos del estudio revelan que en el 60% de los pacientes con diagnóstico de CAKUT y antecedentes familiares de interés nefrourológico, éstos no constaban en los informes iniciales, lo que orienta a que la anamnesis sobre antecedentes familiares pudo no haber sido suficientemente exhaustiva durante la primera consulta de Nefrología Pediátrica. El cuestionario estaba planteado y estructurado en base a lo que debería ser una correcta anamnesis sobre antecedentes familiares en un paciente con diagnóstico de CAKUT, presentándose además en el mismo entorno de la consulta y siendo contestado por los mismos acompañantes del paciente (padre, madre o ambos). Este sencillo procedimiento, sin embargo, posibilitó el registro de antecedentes en más de la mitad de los pacientes en los que no constaba antecedente familiar alguno.

Otro dato relevante que se obtuvo durante el análisis de los informes clínicos de los pacientes a estudio fue que en un 25% de ellos no constaba un apartado específico de antecedentes familiares, por lo que no se reflejaba ni la presencia ni la ausencia de los mismos, y por tanto, no hay evidencia de que se haya realizado una anamnesis sobre

antecedentes familiares en la primera consulta de Nefrología Pediátrica de estos pacientes.

Los hallazgos expuestos son compatibles con la hipótesis del estudio de que la anamnesis sobre historia familiar tras el diagnóstico de nuevos casos de CAKUT en pacientes pediátricos, a menudo no es lo suficientemente exhaustiva o incluso no se realiza. Este defecto en la historia clínica, si se confirmase que no está limitado al centro hospitalario objeto del estudio, podría estar minimizando el papel que juega la herencia y la agregación familiar en un porcentaje nada desdeñable de casos de CAKUT en pacientes pediátricos.

En la muestra, los informes de la consulta documentaban la presencia de antecedentes familiares en un 14% de los pacientes, mientras que el cuestionario del estudio reveló que existían antecedentes de primer o segundo grado en hasta un 28% de los pacientes. La diferencia entre informes y cuestionarios duplica el número de casos diagnosticados que podrían tener antecedentes familiares de CAKUT, revelando la posible existencia de agregación familiar en casi un tercio de los pacientes.

Para lograr una mejor comprensión acerca de la influencia que tiene la genética en el desarrollo de CAKUT es muy importante trabajar con datos fiables, por lo que sería importante sistematizar una anamnesis minuciosa de antecedentes familiares tras el diagnóstico de un nuevo caso, así como registrar cada antecedente, con su grado de parentesco y, en la medida de lo posible, la confirmación diagnóstica de la anomalía mediante técnicas no invasivas como la ecografía renal, todo ello para evitar que casos de agregación familiar que podrían proporcionar mucha información sobre el impacto de la genética en la enfermedad pasen desapercibidos (26,16).

La formación continua de los profesionales en la consulta, desarrollando técnicas dirigidas a la realización de una buena anamnesis en busca de antecedentes familiares y transmitiendo a las futuras generaciones de médicos la importancia creciente de la genética, no solo en el desarrollo de CAKUT sino en muchas otras anomalías congénitas y patologías que tienen su expresión en la edad adulta, podría suponer una gran diferencia en el conocimiento de estas enfermedades y sus patrones de herencia.

Por otra parte, la búsqueda y registro de antecedentes familiares en niños con CAKUT podría llegar a influir en el consejo genético realizado a madres y padres con historia familiar, poniendo una mayor atención en los casos con agregación familiar y facilitando el consejo genético, diagnóstico, seguimiento y tratamiento precoz para que el pronóstico sea el más favorable posible.

6.4 Hipótesis secundarias:

Los resultados del presente estudio pueden ser un punto de partida para el planteamiento de nuevas hipótesis acerca de la influencia genética subyacente al desarrollo de CAKUT. El análisis exhaustivo de las relaciones de parentesco, patologías, diagnóstico y pronóstico en diversos grupos con agregación familiar de casos podría ser útil para valorar si la edad, el sexo, el tipo de CAKUT, la herencia por rama materna o paterna o las patologías nefrourológicas que se manifiestan en la edad adulta podrían tener relación con una mayor probabilidad de aparición de CAKUT en los descendientes, así como con un mejor o peor pronóstico de dichas alteraciones. Por otra parte, el análisis cronológico de los informes de la primera consulta tras el diagnóstico de CAKUT y sus autores podría ofrecer resultados más detallados sobre la evolución de los registros de antecedentes familiares a lo largo del tiempo revelando si existe una

tendencia de mejora (o empeoramiento) de la anamnesis en la consulta. Asimismo, las conclusiones de este estudio podrían generar hipótesis sobre la calidad del registro de la historia familiar en otras muchas patologías con influencia genética en las que también podría haber un porcentaje variable de antecedentes o casos de agregación familiar que pasen desapercibidos.

6.5 Limitaciones:

Existen una serie de limitaciones en el presente estudio que podrían haber afectado a su desarrollo, introduciendo elementos de incertidumbre que conviene conocer y tener en cuenta a la hora de valorar los resultados obtenidos. En primer lugar, el principal instrumento de medida para la recogida de datos ha sido un cuestionario que los familiares de los pacientes rellenaron en la consulta de Nefrología Pediátrica. Esta herramienta, aunque se ha mostrado efectiva en la detección de antecedentes familiares no conocidos previamente, se basa únicamente en el testimonio del paciente o sus familiares presentes en la consulta, pudiendo estos incurrir en sesgos de memoria, olvidando, omitiendo o recordando de forma inexacta algunos antecedentes familiares, especialmente aquellos de parientes ya fallecidos. Además, al no utilizar ninguna prueba diagnóstica en los familiares afectos, no se ha podido confirmar que todos los antecedentes de patología nefrourológica referenciados en el cuestionario o en los informes fuesen consecuencia de alteraciones congénitas.

En cuanto a los informes, para el estudio se seleccionaron los documentos más antiguos de la consulta de Nefrología Pediátrica en la base de datos digital del Hospital Universitario Central de Asturias. Los nefrólogos pediátricos son los profesionales especializados en CAKUT, por lo que esta decisión responde a la presunción de que la

anamnesis e historia familiar registrada en sus informes sea más exhaustiva que la de otros facultativos (diagnóstico prenatal, neonatología...) que pudiesen haber visto antes a los pacientes, pero en cualquier caso, no es posible afirmar con seguridad que los informes seleccionados sean los primeros redactados tras el diagnóstico de los pacientes, pudiendo existir documentos de nefrología previos, del mismo u otros centros sanitarios que no hayan sido digitalizados (especialmente en los pacientes más mayores). Por otra parte, el estudio compara los cuestionarios únicamente con los primeros informes registrados tras el diagnóstico de CAKUT, por lo que es esperable que los familiares, con el paso del tiempo hayan tenido ocasión de investigar y recordar mejor la existencia de antecedentes de patología nefrourológica en la familia.

7. Conclusiones:

Los diagnósticos más frecuentes encontrados en el estudio fueron las alteraciones ureterales, el reflujo vesicoureteral y la hipoplasia renal, hallazgos concordantes con los tipos de CAKUT más frecuentes descritos en la literatura.

Se encontraron antecedentes familiares de patología nefrourológica en familiares de primer o segundo grado en casi un tercio de los pacientes incluidos en el estudio, datos concordantes con estudios previos que reafirman el papel de la genética en el desarrollo de casos no sindrómicos de CAKUT.

El cuestionario estandarizado usado en este estudio demostró ser de utilidad para optimizar el registro de la historia familiar en pacientes pediátricos con CAKUT, detectando un mayor número de posibles antecedentes familiares que la anamnesis realizada en la primera consulta tras el diagnóstico.

Los resultados del estudio confirman la hipótesis de que la anamnesis en busca de antecedentes familiares tras el diagnóstico de pacientes pediátricos con CAKUT es a menudo incompleta e insuficiente para detectar todos los casos en los que existe una posible agregación familiar, lo que hace necesario reforzar dicho procedimiento en la práctica clínica utilizando mecanismos sistemáticos que permitan un óptimo registro familiar.

La implantación en la consulta de Nefrología Pediátrica de un cuestionario estandarizado como el utilizado en este estudio, bien sea en formato físico o preferentemente digital, vinculado a la historia clínica del paciente, es una medida sencilla que podría mejorar la capacidad de registro de un mayor número de casos de agregación familiar de CAKUT, brindando más información tanto para avanzar en el conocimiento sobre los mecanismos genéticos implicados en estas alteraciones como para detectar de forma más precisa aquellos grupos familiares cuya descendencia podría tener un mayor riesgo de nacer con alguna alteración nefrourológica con repercusión funcional o de desarrollarla a lo largo de su vida.

8. Bibliografía

1. Madariaga Domínguez L, Ordóñez Álvarez FA. Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:225-39.
2. Fanos V, Loddo C, Puddu M, Gerosa C, Fanni D, Ottonello G, Faa G. From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators, kidney alterations. *Int Urol Nephrol.* 2015 Jan;47(1):109-16. doi: 10.1007/s11255-014-0784-0. Epub 2014 Sep 9.

3. Nephrol.2012, Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? Int J; 2012:909083.
4. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363-373.
5. Romero Sala FJ. Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT): Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). Revisión. *Vox Paediatr* 2019; 26:97-109x.
6. A. Gómez Farpón, C. Granell Suárez, C. Gutiérrez Segura. *Pediatr Integral* 2017; XXI (8): 498 –510.
7. Piñero Fernández J.A Lorente Sánchez M.J et al. Síndromes Hereditarios con Afectación Renal. *Nefrología al Día.* SEN. 09.04.2020.
8. Arora V, Anand K, Chander Verma I. Genetic testing in pediatric kidney disease. *Indian J Pediatr.* 2020;87:706-715.
9. Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2013;28:2143–7.
10. Schwaderer AL, Bates CM, McHugh KM, et al. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:52-56.
11. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, et al. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2010;25:1073–9.

12. Quinlan J, Lemire M, Hudson T, Qu H, Benjamin A, Roy A, et al. A common variant of the PAX2 gene is associated with reduced newborn kidney size. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007;18:1915–21.
13. Vasikar Murugapoopathy, Indra R. Gupta. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *CJASN* March 2020.
14. Nicolau N, Renkema KY, Bongers EM, et al. Genetic, environmental and epigenetic factors involved in CAKUT. *Net Rev Nephrol*. 2015;11:720-731.
15. Macumber I, Schwartz S, Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:635-642.
16. M.L. Palacios Loro, D.K. Segura Ramírez, F.A. Ordoñez Álvarez, F. Santos Rodríguez. Anomalías nefrourológicas congénitas. Una visión para el Pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(6):442.e1-442.e5.
17. Beke A, Eros FR, Pete B, Szabo I, Gorbe E, Rigo J. Efficacy of prenatal ultrasonography in diagnosing urogenital developmental anomalies in newborns. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:82.
18. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010;6:212-31.
19. Davenport MT, Merguerian PA, Koyle M. Antenatally diagnosed hydronephrosis: current postnatal management. *Pediatr Surg Int*. 2013; 29:207-14. .

20. Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2022 Feb 4. doi: 10.1007/s00467-021-05420-1. Epub ahead of print. PMID: 35122119.
21. Isert S, Müller D and Thumfart J (2020) Factors Associated With the Development of Chronic Kidney Disease in Children With Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front. Pediatr*. 8:298.
22. Zhang B, Wang H, Sun N, Jia LQ, Shen Y. [Incidence, diagnosis and treatment of children's congenital abnormalities of the kidney and urinary tract detected in ultrasound screening]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011 Jul;49(7):534-8.
23. Li, Zy., Chen, Ym., Qiu, Lq. 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* 45, 50 (2019).
24. Uy N, Reidy K. Developmental genetics and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Pediatr Genet*. 2015;05(01):051–060. 10.1055/s-0035-1558423.
25. Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn*. 2019;39(9):679-692.
26. Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn*. 2019;39(9):679-692.
27. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's *The Kidney*. 9th ed. Elsevier/Saunders; 2012.

28. Viswanathan, A., Dawman, L., Tiewsoh, K. et al. Screening of renal anomalies in first-degree relatives of children diagnosed with non-syndromic congenital anomalies of kidney and urinary tract. Clin Exp Nephrol 25 184-190 (2021).
29. Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. N Engl J Med. 1984 May 24;310(21):1341-5.

9. Anexos

Anexo 1. Cuestionario de antecedentes familiares de patología nefrourológica.

Anexo 2. Resolución del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

Anexo 3. Tabla de variables y datos del estudio.

Anexo 1. Cuestionario de antecedentes familiares de patología nefrourológica.

Nº historia: _____

Iniciales paciente: _____

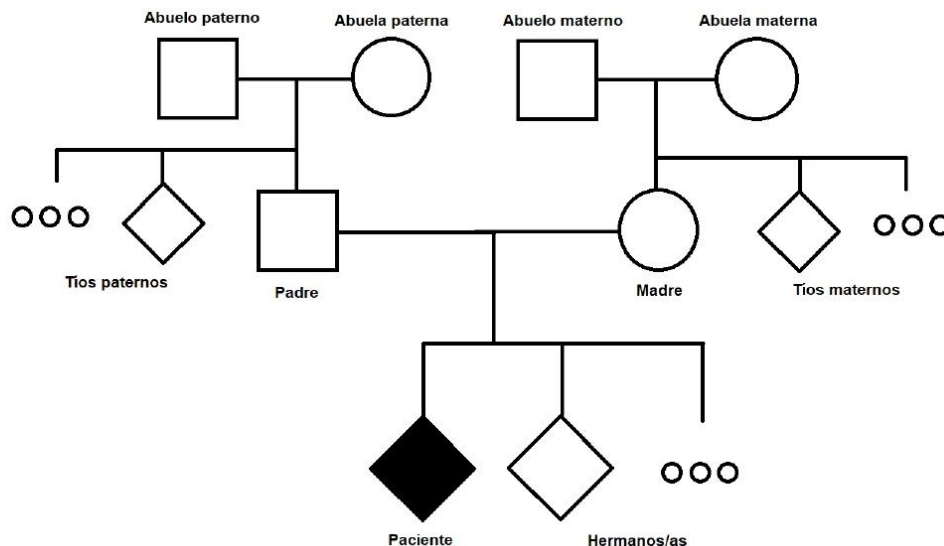
HISTORIA FAMILIAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y DEL TRACTO URINARIO.

El objetivo de este estudio es registrar minuciosamente los antecedentes familiares de pacientes pediátricos diagnosticados de Anomalías Congénitas del Riñón y del Tracto Urinario (CAKUT) para poder profundizar en el conocimiento de los mecanismos que influyen en su herencia y establecer el origen genético de estas alteraciones.

CUESTIONARIO HISTORIA FAMILIAR

Pregunta:	SI	NO
¿Alguno de los hermanos, padres, tíos o abuelos del paciente ha sido diagnosticado de anomalías congénitas del riñón o la vía urinaria?		
¿Alguno de los hermanos, padres, tíos o abuelos del paciente ha sido diagnosticado de enfermedades del riñón o de la vía urinaria ?		
¿Alguno de los hermanos, padres, madres, tíos o abuelos del paciente sospecha que podrían haber tenido alguna enfermedad o alteración del riñón o de la vía urinaria ?		

Si la respuesta es SI indique en la casilla cuántos y qué familiares son. Ej: 1 tío, 1 hermano
Si la respuesta es NO márkuelo con una X.



Anexo 2. Resolución del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación del Principado de
Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias

N-1, S3.19

Avda. de Roma, s/n

33011 Oviedo

Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028),

ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 5 de noviembre de 2021

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. código del CEImPA nº 2021.525, titulado **“HISTORIA FAMILIAR EN NIÑOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS NEFROUROLÓGICAS”**, que realizará el alumno Pablo Martino Redondo como trabajo Fin de Grado de Medicina (directores: Dr. Julián Rodríguez Suárez, Dr. Flor Ángel Ordóñez Álvarez y Dr. Fernando Santos Rodríguez).

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la Exención del Consentimiento Informado.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.



Fdo: PABLO ISIDRO MARRON
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

Anexo 3. Tabla de variables y datos del estudio.

ID	SEXO	EDAD*	DX PRINCIPAL	AF CAKUT	NÚMERO DE AF	TIPO DE AF	AF INFORME	AF ENCUESTA	APARTADO AF INFORME	REGISTRO AF*	OTROS AF ≥ 3º GRADO
1	Niño	4	DISPLASIA RENAL MULTIQÜÍSTICA	Familiar de segundo grado	1	LITIASIS RENAL DE REPETICIÓN	Registrado	No	Sí	Correcto	No
2	Niño	2	ESTENOSIS URETERAL	Familiar de segundo grado	1	NEFRONOPTISIS	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
3	Niño	0,6	ESTENOSIS URETERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	Bisabuelo y prima del padre: Atrofia renal
4	Niño	10	RIÑÓN EN HERRADURA	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
5	Niño	11	DISPLASIA RENAL	Familiar de segundo grado	1	NO DECLARADO	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
6	Niño	15	HIPOPLASIA RENAL	Familiar de primer grado	2	RIÑÓN EN ESPONJA. TUMOR RENAL	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
7	Niño	8	RIÑÓN EN HERRADURA	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
8	Niño	6	DISPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
9	Niño	15	HIPOPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
10	Niña	14	HIPOPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
11	Niño	2	ESTENOSIS URETERAL	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
12	Niño	0,9	RIÑÓN EN HERRADURA	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
13	Niña	3	REFLUJO VESICoureTERAL	Familiar de segundo grado	1	ITU RECURRENTES	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
14	Niña	5	ESTENOSIS URETERAL	Familiar de primer grado	1	ESTENOSIS URETERAL	Registrado	Sí	Sí	Correcto	No
15	Niño	5	DOBLE SISTEMA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
16	Niño	14	REFLUJO VESICoureTERAL	Familiar de segundo grado	1	ERC	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
17	Niña	7	ESTENOSIS URETERAL	Familiar de segundo grado	2	HIPOPLASIA RENAL	No registrado	Sí	Sí	Incorrecto	No
18	Niño	4	HIPOPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
19	Niño	1	REFLUJO VESICoureTERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
20	Niña	7	REFLUJO VESICoureTERAL	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
21	Niño	3	ESTENOSIS URETERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
22	Niño	13	REFLUJO VESICoureTERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
23	Niño	7	ESTENOSIS URETERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
24	Niña	7	REFLUJO VESICoureTERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
25	Niño	1	ESTENOSIS URETERAL	Familiar de primer grado	1	REFLUJO VESICoureTERAL	Registrado	Sí	Sí	Correcto	No
26	Niña	11	HIPOPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
27	Niño	12	HIPOPLASIA RENAL	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	Prima: Agenesia renal
28	Niña	0,9	DISPLASIA RENAL MULTIQÜÍSTICA	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
29	Niña	14	ECTOPIA RENAL	Familiar de primer grado	1	LITIASIS RENAL DE REPETICIÓN	Registrado	Sí	Sí	Correcto	No
30	Niña	1	ESTENOSIS URETERAL	No	0	No AF	No registrado	No	Sí	Correcto	No
31	Niño	0,1	VÁLVULAS DE URETRA POSTERIOR	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No
32	Niño	9	DISPLASIA RENAL MULTIQÜÍSTICA	No	0	No AF	No registrado	No	No	Incorrecto	No