

# Estudio de Función Renal Fetal

**Dra. Andrea Lagos V.**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) – CRS Cordillera Oriente**

**Departamento de Obstetricia y Ginecología**

**Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

**Junio 2013**



# Epidemiología

- **Malformaciones congénitas afectan al 2-3% de todos los embarazos.**
- **La frecuencia de las MF genitourinarias en poblaciones no seleccionadas varían entre 0,1 a 0,7%.<sup>3-5</sup>**
- **De todas las MF identificadas en el período prenatal por ecografía, las genitourinarias son aproximadamente el 20 a 30%.<sup>6</sup>**



# Epidemiología

- La mayoría de las MF urinarias producen dilatación de las vías urinarias:
  - Pielectasia
  - Hidronefrosis
  - Uréterohidronefrosis
  - Megavejiga
- 1 de cada 100 embarazos presentan dilatación del tracto urinario fetal.

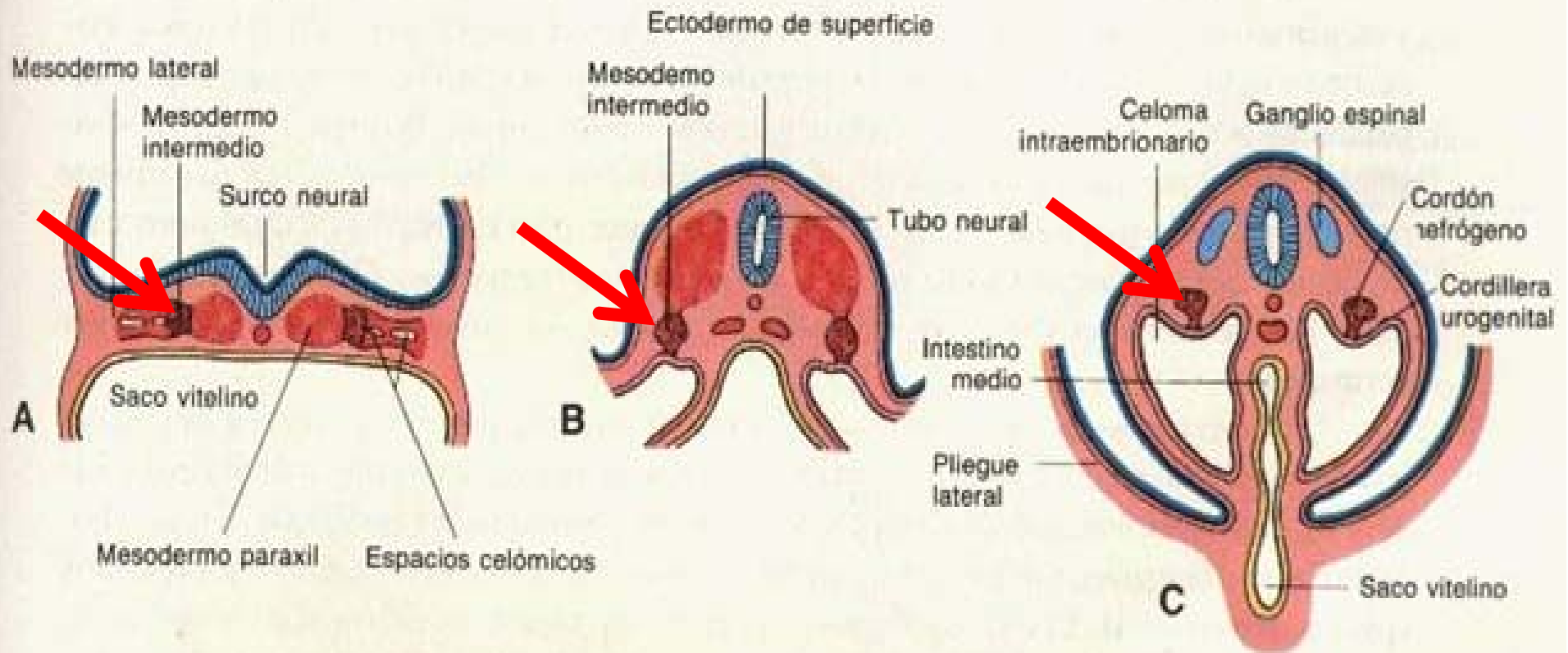




# Epidemiología

- La causa más común de dilatación de las vías urinarias es la Hidronefrosis (50%). Saari Keppainem  
Lancet 1990.
- Aproximadamente 1/500 embarazos presentan una anomalía urológica significativa. Thomas . BR J  
Urol 1990.
- El 50% de las dilataciones prenatales son por estenosis uretero-piélicas, siendo más frecuentes en el lado izquierdo. Bernstein J Urol 1988.

# Embriología Sistema Genitourinario



**Mesodermo intermedio da origen a sistemas urinario y genital.**



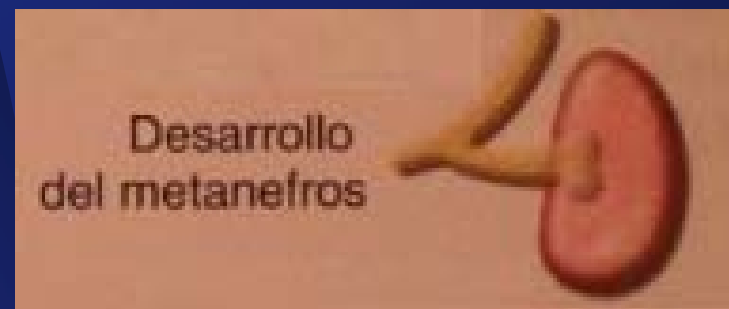
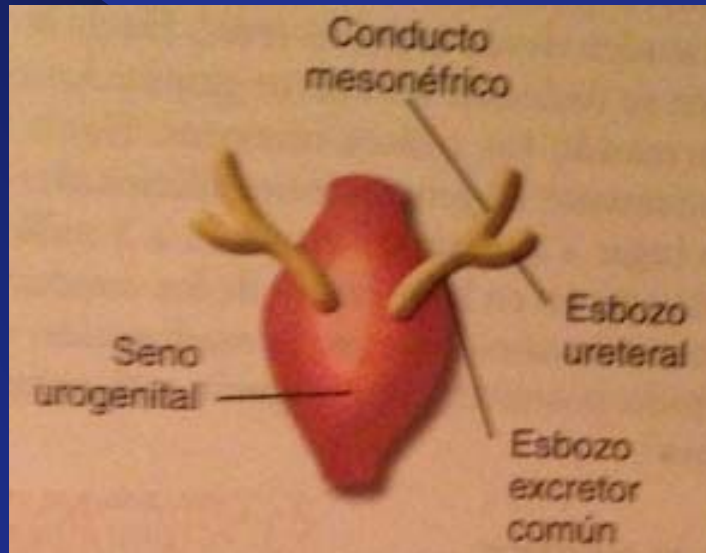
# Embriología Sistema Genitourinario

- Formación renal de cefálico a caudal:
    - Pronefro
    - Mesonefro
    - Metanefro
- Proceso de Regresión





# Embriología Sistema Genitourinario



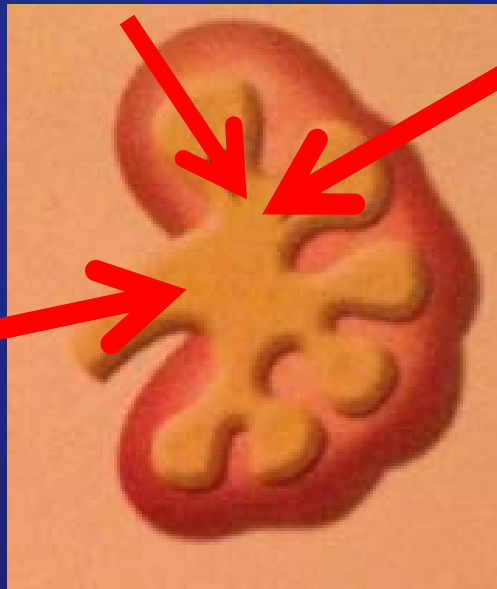
**El esbozo ureteral y el mesodermo metanéfrico ejercen efectos inductores entre sí.**



# Embriología Sistema Genitourinario

## Esbozo ureteral

- Condensación y diferenciación mesénquimo - epitelial



## Mesodermo Metanéfrico

- Ramificación del esbozo ureteral.

- Glomérulos
- TCP
- Asa de Henle
- TCD

- T. Colectores
- Cálices renales (mayores y menores)
- Pelvis renal
- Uréteres





# Embriología Sistema Genitourinario

- **6 sem:** esbozo ureteral se ha dividido 4 veces, dando 16 ramas.
- **20 sem:** 33% de los nefrones formados.
- **36 sem:** completa la nefrogénesis, aunque su maduración continúa post natal.



# Malformaciones Congénitas Nefrourológicas



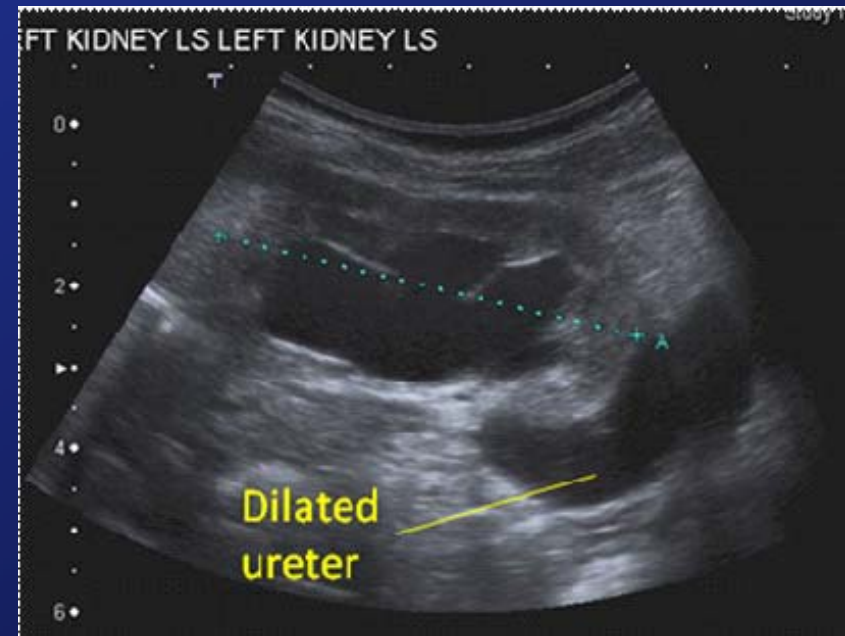
# MF Nefrourológicas

- Hidronefróticas
- **Obst. Pieloureteral (44%)**
- **Obst. Ureterovesical (21%)**
  - Duplic. Ureteral Completa con Uréter ectópico
  - Megalouréter congénito
  - Estenosis Ureterovesical
- **Obst. Tracto Salida Vesical**
  - Válvulas uretrales Posteriores (9%)
  - MF o Atresia Cloacal
- **Reflujo Vesicoureteral (14%)**
- NO Hidronefróticas
  - Aplasia renal
  - Hipoplasia renal
  - Ectopia renal
  - Tumores
  - Quistes renales
  - Alt. Vesicales



# MF Nefrourológicas

- Peor pronóstico:
- Instalación precoz.
- Bilateral
- Compromiso de la función renal
- OHA (Hipoplasia pulmonar)





# Evaluación Nefrológica



# Evaluación Nefrológica

- 1) Evaluación ecográfica
- 2) Evaluación del Líquido Amniótico
- 3) Alfa feto proteína
- 4) Función Renal Fetal



# 1.- Ecografía

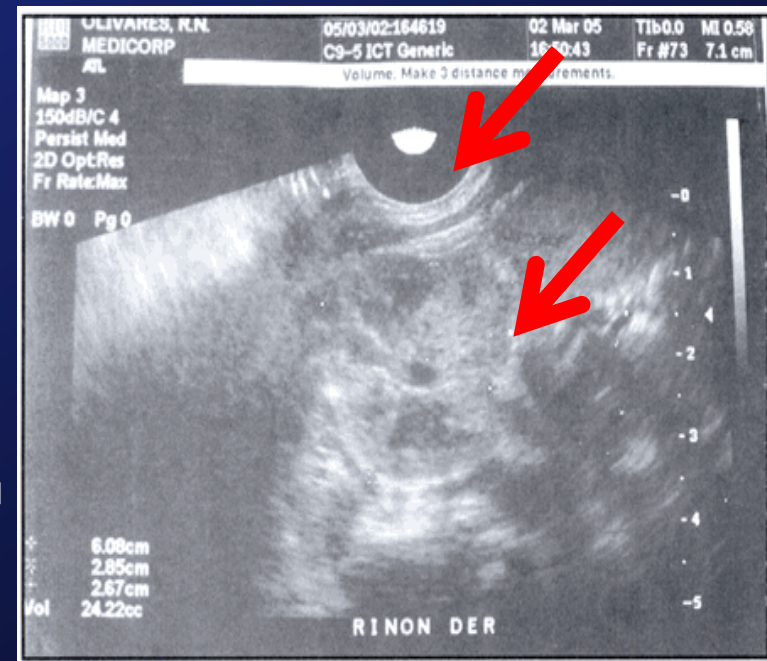
EG óptima entre las 16 a 20 semanas

La sensibilidad para la detección  
de MF renales:

Edad gestacional

Operador dependiente

Sensibilidad 82%, con una EG  
promedio 23 semanas.





# 1.- Ecografía

- Riñones: 16 sem (90% de los casos)
  - Masas ovoides hipoecoicas
  - A cada lado de L2
  - Distinción entre médula y corteza 20-25 sem.
  - Tamaño según EG
  - Relación perímetro renal y CA siempre debe ser < 30%.
- Uréteres: sólo se ven si están dilatados.





# 1.- Ecografía

- **Vejiga:** entre las 13 a 15 sem (95%).
  - Presencia de orina: funcionamiento de un riñón.
  - Pared vesical delgada.
  - Ciclos de llenado y vaciado entre 30-45 min, permite estimar producción de orina.
  - Volumen máx según EG (40 mL al término), hasta 7 mm de diámetro considerado normal.
- **Glándula suprarrenal:** desde el 2° trimestre
  - Triángulos hipoecoicos sobre polos renales apicales.



# 1.- Ecografía

- **Evaluación ecográfica:**
  - Visualización de riñones y evaluar parénquima
  - Presencia de quistes
  - Masas renales sólidas
  - Líquido amniótico
  - Malformaciones extrarrenales
  - Doppler: Disminución de  $V_{max}$  de AR
- **Diagnóstico temprano:**
  - Permitir procedimientos diagnósticos y terapéuticos.



## 2.- Líquido Amniótico

- **Producción de orina se inicia a las 10 sem.**
- **Evaluación del LA después de las 16 sem**
  - Descartar RPM e insuficiencia placentaria
- **Buen predictor de función renal > 20 sem.**
- **Producción de orina aumenta con EG:**
  - 12 mL/ hora a las 32 sem
  - 28 mL/ hora a las 40 sem



## 2.- Líquido Amniótico

- Oligohidroamnios o anhidroamnios traducen una malformación urinaria severa, su ausencia no la descarta.
- **OHA:** Alteración en la función renal o una obstrucción vesical.
- **Anhidroamnios:** agenesia renal bilateral, una displasia renal bilateral o una obstrucción urinaria baja completa.



## 2.- Líquido Amniótico

- El líquido amniótico produce el surfactante indispensable para la madurez pulmonar.
- OHA: riesgo de hipoplasia pulmonar, con una alta tasa de morbimortalidad en el RN.
- **Amniocentesis:** estudio de aneuploidías asociadas a malformaciones renales (T18)



## 3.- Alfa Feto Proteína

- Proteína presente en el plasma fetal.
- Elevada en suero materno en el 2° trimestre (16-20 sem):
  - Alteraciones del tubo neural (espina bífida o anencefalia)
  - Defectos de la pared abdominal
  - Uropatías obstructivas.



## 4.- Función Renal Fetal

- **Muestra de orina fetal: Vesicocentesis.**
- **Evaluación de marcadores bioquímicos presentes en la orina fetal.**
- **Marcadores que traducen la funcionalidad del riñón: filtración glomerular y reabsorción tubular.**



# 4.- Función Renal Fetal

Principal utilidad en UOB (LUTO)

**Valvas uretrales posteriores y atresia uretral**

**Alta Morbi-mortalidad:**

- **Daño renal postnatal severo**
- **Hipoplasia pulmonar secundaria al OHA**





# 4.- Función Renal Fetal

## Relevancia de LUTO:

- Sin tratamiento: mortalidad 45%. Freedman et al., 2000
- 25-30% Neonatos desarrollan IRC (diálisis y/o trasplante). Parkhouse et al., 1988.
- Uropatías obstructivas congénitas causan el 60% de todos los trasplantes renales pediátricos. Parkhouse y Woodhouse, 1990.



## 4.- Función Renal Fetal

- Predecir daño renal post natal.
- Determinar intervenciones intrauterinas
  
- Edad Gestacional
- Valoración de LA
- Cromosomopatías
- Malformaciones asociadas
- Función renal



## 4.- Función Renal Fetal

- **Al aumentar la EG, aumenta la función tubular: REABSORCIÓN.**
  - **Na:** disminuyen sus niveles en la orina.
  - **Beta2-microglobulina:** disminuye
  - **Osmolaridad Urinaria:** aumenta.



## 4.- Función Renal Fetal

- **Función glomerular: FILTRACIÓN**
  - **Creatinemia fetal: traduce niveles maternos.**
  - **Cistatina C en suero fetal**
  - **Beta-2-microglobulina en suero fetal**

**No se utilizan en la práctica clínica por necesitar muestra de sangre fetal.**



# 4.- Función Renal Fetal

## Beta-2-microglobulina:

- Polipéptido de bajo PM (11.800 Da).
- Cadena larga HLA tipo I
- Síntesis: Linfocitos
- Concentración: Tasa de renovación de la membrana celular y filtración renal.
- Utilidad: disfunción renal y de activación inmune (Infec. Virales, procesos inflamatorios y tumorales).



## 4.- Función Renal Fetal

- Factores de mal pronóstico:
  - Na  $>100$  mEq/l
  - Cl  $>90$  mEq/l
  - Ca  $>0,95$  nmol/l
  - Beta 2 microglobulina  $>4$  mg/l
  - Proteínas totales  $>40$  mg/dl
  - Osmolaridad urinaria  $>210$  mOsm/l.

## 4.- Función Renal Fetal

Table I. Fetal urinary biochemistry data associated with a good prognosis.

Chemical	Measurement
Sodium	<100 mmol/l <sup>a</sup>
Chloride	<90 mmol/l <sup>a</sup>
Osmolarity	<200 mOsm <sup>a</sup>
$\beta_2$ -Microglobulin	<4 mg/l <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Glick et al. (8).

<sup>b</sup>Mandelbrot et al. (9).



ELSEVIER

Journal of  
**Pediatric  
urology**

FETAL UROLOGY

## The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis

Hiep T. Nguyen <sup>a,\*</sup>, C.D. Anthony Herndon <sup>b</sup>, Christopher Cooper <sup>c</sup>,  
John Gatti <sup>d</sup>, Andrew Kirsch <sup>e</sup>, Paul Kokorowski <sup>a</sup>, Richard Lee <sup>a</sup>,  
Marcos Perez-Brayfield <sup>f</sup>, Peter Metcalfe <sup>g</sup>, Elizabeth Yerkes <sup>h</sup>,  
Marc Cendron <sup>a</sup>, Jeffrey B. Campbell <sup>i</sup>





## 4.- Función Renal Fetal

**Table 7** Favorable urinary electrolytes and their predictive values for the absence of renal dysplasia.

Urinary compound	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Sodium < 100 mg/dl	0.56	0.64	0.56	0.88
Calcium < 8 mg/dl	1.00	0.27	0.43	1.00
Osmolality < 200 mOsm/L	0.83	0.82	0.71	0.90
Beta-2 Microglobulin < 4 mg/L	0.17	0.36	1.00	0.44
Total protein < 20 mg/dL	0.67	0.91	0.80	0.83

Adapted from Johnson et al. (1994) [160].

**\*\* Analitos y puntos de corte utilizados actualmente en el CERPO.**

## REVIEW

# **Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction**

R. K. Morris, E. Quinlan-Jones, M. D. Kilby\* and K. S. Khan

*Division of Reproductive and Child Health, Birmingham Women's Hospital, University of Birmingham, Birmingham, B15 2TG, UK*

- **Revisión sistemática, 2007.**
- **Incluyó 23 estudios, n= 572 embarazadas**
- **Calcularon LR (+) y LR (-)**

# **Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction**

R. K. Morris, E. Quinlan-Jones, M. D. Kilby\* and K. S. Khan

*Division of Reproductive and Child Health, Birmingham Women's Hospital, University of Birmingham, Birmingham, B15 2TG UK*

- **Criterios de inclusión:**
  - **Dg prenatal de LUTO por ecografía**
  - **Analito de orina fetal**
  - **Evaluación post natal de la función renal**
  - **Evaluación de la precisión del analito.**
- **Criterios de exclusión:**
  - **Series con < 8 casos**
  - **Sin exclusión por idioma**

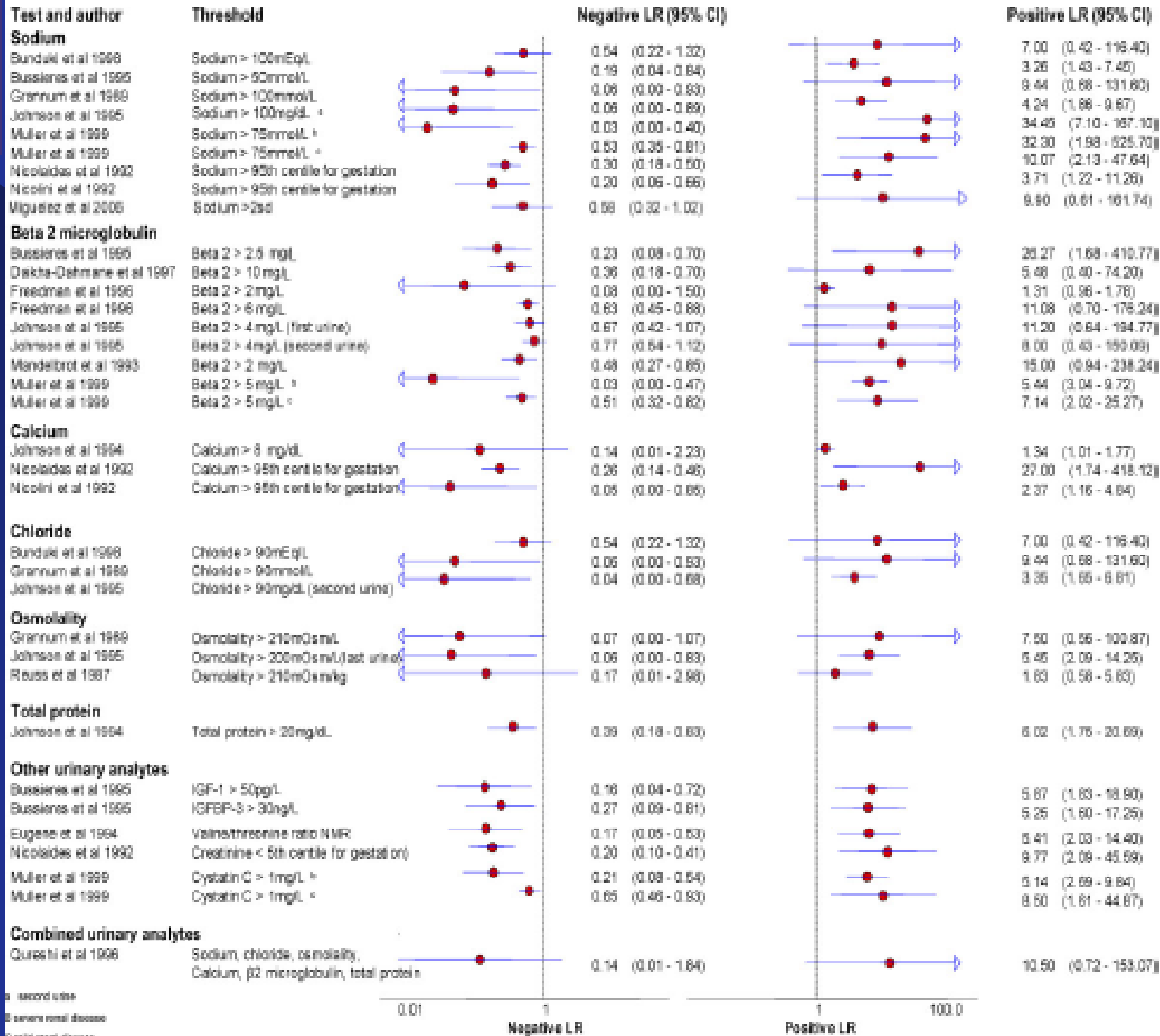
# Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction

R. K. Morris, E. Quinlan-Jones, M. D. Kilby\* and K. S. Khan

*Division of Reproductive and Child Health, Birmingham Women's Hospital, University of Birmingham, Birmingham, B15 2TG UK*

- **Métodos:**
  - **Calidad metodológica de los estudios con herramientas validadas.**
  - **Tablas 2x2, para calcular S, E, F(+), F (-), LR (+) y LR (-) de los analitos.**
  - **Moderadamente útil  $LR (+) \geq 5$  y  $LR (-) \leq 0,2$**

# ACCURACY OF FETAL URINE ANALYSIS TO PREDICT POOR POST NATAL RENAL FUNCTION



<sup>a</sup> second urine

<sup>b</sup> severe renal disease

<sup>c</sup> mild renal disease

0.01 1  
Negative LR

1 100.0  
Positive LR



# Resultados

Table 3—Pooled results of studies with similar characteristics included in review of fetal urinalysis to predict poor postnatal renal function

Index test	Threshold	No of studies	LR + (95% CI)	LR – (95% CI)
Sodium	>95th centile	3 →	4.46 (1.71–11.6)	0.39 (0.17–0.88)
Sodium	>100 mEq/L or 100 mmol/L	3	3.13 (0.78–12.58)	0.37 (0.12–1.12)
Sodium	>100 mg/dL	3	3.33 (1.84–6.02)	0.44 (0.19–1.01)
$\beta_2$ -microglobulin	>2/2.5 mg/dL	4	3.50 (0.37–33.5)	0.46 (0.19–1.13)
$\beta_2$ -microglobulin	>10 mg/dL	2 →	4.61 (0.65–32.68)	0.52 (0.24–1.13)
$\beta_2$ -microglobulin	$\geq 13$ mg/dL	3	2.02 (1.28–6.60)	0.53 (0.24–1.17)
Calcium	>95th centile	2	6.65 (0.23–190.96)	0.19 (0.05–0.74)
Calcium >0.95 mmol/L or >1.25 mmol/L	>0.95 mmol/L or >1.25 mmol/L	3	3.44 (1.78–6.65)	0.43 (0.26–0.69)
Osmolality	>200 mOsm/L or >210 mOsm/L	4	3.41 (1.88–6.19)	0.33 (0.14–0.77)
Chloride	>90 mmol/L or >90 mEq/L	3	3.09 (0.57–16.71)	0.46 (0.15–1.42)

**Moderadamente útil: LR (+)  $\geq 5$  y LR (-)  $\leq 0,2$**



# Conclusión

- Ninguno de los analitos investigados sirve para predecir con **exactitud clínicamente significativa** el daño en la función renal.
- Ca y Na serían los parámetros con mayor precisión para predecir el daño renal post natal.
- Beta-2-microglobulina menos precisa.



# Discusión

- Baja calidad de estudios, con poca precisión en métodos y diagnósticos.
- Variabilidad en la evaluación de la función renal post natal (biopsia, creat  $<24$  hrs, etc)
- No diferenciar grupos OHA o con intervenciones Shunt derivativos.





# Discusión

- **Heterogenicidad significativa:**
  - **Edad Gestacional**
  - **Distintos puntos de corte para los analitos**
  - **Variabilidad significativa del diagnóstico y seguimiento post natal.**
  - **Exclusión de embarazos interrumpidos por otras indicaciones.**



**Muchas Gracias!!!**



# Bibliografía

- 1.- Baquedano P. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.1998;27:131-126.
- 2.- P. Callen. Ecografía en Obstetricia y Ginecología´. Capítulo 16: Aparato Genitourinario Fetal. Quinta Edición, 2009.
- 3.- Madarigan BA, Hayward C, Roberts GM, Lari J. Clinical outcome of fetal uropathy. Arch Dis Child 1988; 63:961.
- 4.- Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. BMJ 1989; 298:1421.
- 5.- Sanghvi KP, Merchant RH, Gondhalekar A, et al. Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. J Trop Pediatr 1998; 44:235.
- 6.- Dugoff L. Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester. Prenat Diagn 2002; 22:316.
- 7.- Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. Semin Neonatol 2003; 8:279.
- 8.- Cohen HL, Kravets F, Zucconi W, et al. Congenital abnormalities of the genitourinary system. Semin Roentgenol 2004; 39:282.
- 9.- Leibovitch L, Kuint J, Rosenfeld E, et al. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. Acta Paediatr 2012; 101:727.
- 10.- Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: Pediatric Nephrology, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.93.



# Bibliografía

- 11.- Nicolini U, Fisk NM, Rodeck CH, Beacham J. Fetal urine biochemistry: an index of renal maturation and dysfunction. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:46.
- 12.- Muller F, Dommergues M, Bussi eres L, et al. Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem* 1996; 42:1855.
- 13.- Muller F, Dommergues M, Mandelbrot L, et al. Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. *Obstet Gynecol* 1993; 82:813.
- 14.- Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg* 1985; 20:376.
- 15.- Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD, Khan KS. Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2007; 27:900.
- 16.- B okenkamp A, Dieterich C, Dressler F, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:468.
- 17.- Nakayama DK, Harrison MR, de Lomimier AA. Prognosis of posterior urethral valves presenting at birth. *J Pediatr Surg*. 1986; 21: 43–45.
- 18.- Barker AP, Cave MM, Thomas DF et al. Fetal pelvi-ureteric junction obstruction: Predictors of outcome. *Br J Urol* 1995; 76: 649–652.