

Medicent Electrón. 2023 jul.-sept.;27(3)

Artículo de Revisión

Factores de riesgo asociados a anomalías congénitas renales y de vías urinarias

Risk factors associated with congenital renal and urinary tract anomalies

María del Carmen Saura Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1597-4353>

Isandra Viera Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1783-4047>

Dilayda Duménigo Lugo¹ <https://orcid.org/0000-0002-5196-6070>

¹Hospital Pediátrico Universitario «José Luís Miranda». Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: mariacsaura@infomed.sld.cu



RESUMEN

Introducción: Las anomalías congénitas renales y de las vías urinarias constituyen la principal causa de enfermedad renal crónica en la edad pediátrica. Su etiología es multifactorial. Intervienen factores maternos, genéticos y ambientales. En Cuba, las afecciones congénitas del riñón y las vías urinarias constituyen una latente preocupación y aunque se ha incrementado el diagnóstico prenatal de las mismas, el número de pacientes diagnosticados es alto.

Objetivo: Contribuir al conocimiento de la comunidad científica en relación con los factores de riesgo asociados a las anomalías del desarrollo renal.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos Ebsco, SciELO, Scopus, Pubmed, revistas de nefrología pediátrica, pediatría, genética y teratología; y en la red social académica: Researchgate. Se accedió, durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, hydronephrosis, risk factors, prenatal diagnosis, congenital abnormalities*.

Conclusiones: La presencia de la diabetes, desde la etapa preconcepcional y durante las primeras semanas del embarazo, la obesidad, las dietas maternas bajas en proteínas, y las alteraciones de la fertilidad, se asocian a las anomalías del desarrollo renal. Existen factores de riesgo específicos para determinados tipos de defectos congénitos renales y de las vías urinarias. No se considera, que el consumo del ácido fólico tenga un papel protector sobre las alteraciones de la embriogénesis renal, por lo que se recomienda ser cauteloso con la dosis que se administra a las embarazadas.

DeCS: anomalías urogenitales; hidronefrosis; factores de riesgo; diagnóstico prenatal; anomalías congénitas.



ABSTRACT

Introduction: congenital renal and urinary tract anomalies are the main cause of chronic kidney disease in children. Its etiology is multifactorial. Maternal, genetic and environmental factors are involved. In Cuba, congenital renal and urinary tract affections constitute a latent concern, and although their prenatal diagnoses have increased, the number of diagnosed patients is high.

Objective: to contribute to the knowledge of the scientific community in relation to the risk factors associated with renal developmental anomalies.

Methods: a systematic review of the available medical literature was carried out in Ebsco, SciELO, Scopus and Pubmed databases, in pediatric nephrology, pediatrics, genetics, and teratology journals as well as in the academic social network: Researchgate. Several articles published in Spanish and English languages were accessed during the last five years. The used descriptors were congenital anomalies of the kidney and urinary tract, hydronephrosis, risk factors, prenatal diagnosis and congenital abnormalities.

Conclusions: the presence of diabetes, from the preconceptional stage and during the first weeks of pregnancy, obesity, maternal diets low in protein, and fertility disorders, are associated with renal developmental anomalies. There are specific risk factors for certain types of kidney and urinary tract birth defects. It is not considered that the consumption of folic acid has a protective role on the alterations of renal embryogenesis, so it is recommended to be cautious with the dose administered to pregnant women.

MeSH: urogenital abnormalities; hydronephrosis; risk factors; prenatal diagnosis; congenital abnormalities.

Recibido: 15/05/2022

Aprobado: 16/12/2022



INTRODUCCIÓN

Dentro del amplio grupo de las anomalías congénitas, cobran importancia las renales y de vías urinarias o como ampliamente se conoce en la literatura internacional: CAKUT, por sus siglas en inglés (*Congenital Anomalies of The kidney and urinary tract*). Estas constituyen un grupo heterogéneo de anomalías secundarias a un proceso anormal en el desarrollo embrionario del sistema renal.⁽¹⁾

Constituyen cerca del 20 al 30 % de todas las anomalías congénitas identificadas en el periodo prenatal. Con una prevalencia entre 3 a 6/1.000 recién nacidos vivos^(2,3,4); ocasionan entre el 30 y el 50 % de insuficiencia renal terminal en pediatría^(3,4,5) y entre un 20 y un 30 % se asocian a defectos otros niveles, fundamentalmente las cardiovasculares.⁽⁶⁾

En Cuba, a pesar del desarrollo social y en el campo de la medicina, las afecciones congénitas del riñón y las vías urinarias constituyen una latente preocupación y aunque se ha incrementado el diagnóstico prenatal de las mismas, el número de pacientes diagnosticados es alto. En el país, la incidencia es de 1 por cada 1500 nacidos vivos; citemos los siguientes ejemplos: en Camagüey, los defectos congénitos renales representan el segundo lugar de las enfermedades congénitas, padeciéndola un 18 % de la población⁽⁷⁾ y en Las Tunas ocupan el primer lugar, con el 25 % de los casos.⁽⁸⁾

En estudio realizado en Santa Clara, entre enero de 2012 y diciembre de 2013, fueron diagnosticados prenatalmente con anomalías renales, un total de 30 niños y 85 luego de nacimiento; dentro de ellas, el reflujo vesicoureteral y el compromiso pieloureteral fueron los principales defectos congénitos encontrados.⁽⁹⁾

Estos aspectos explican la importancia del diagnóstico oportuno de las CAKUT. Su intervención precoz, impacta favorablemente en su evolución, logrando en algunos casos disminuir o eliminar el riesgo de deterioro de la función renal que puede aparecer en edades tempranas.⁽¹⁾ Las manifestaciones clínicas iniciales



son escasas, algunos pacientes presentan episodios recurrentes de infección urinaria, generalmente cursan de manera asintomática, de ahí la importancia del ultrasonido renal y de evaluar correctamente los factores de riesgo que presente cada paciente en particular.⁽²⁾

Con el fin de establecer estrategias encaminadas a la prevención y diagnóstico precoz, como principal causa de enfermedad renal crónica oculta en la edad pediátrica, se persigue como objetivo: Contribuir al conocimiento de la comunidad científica en relación con los factores de riesgo asociados a las anomalías del desarrollo renal y de vías urinarias.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos *Ebsco*, *Scielo*, *Scopus*, *Pubmed*, revistas de nefrología pediátrica, de pediatría, de genética y de teratología; así como, artículos compartidos en redes sociales académicas: *Researchgate*, Se accedió en diferentes momentos durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*, *hydronephrosis*, *risk factors*, *prenatal diagnosis*, *congenital abnormalities*, *offspring*, en ambos idiomas.

Se realizó la revisión detallada por los autores. Se analizaron los resultados obtenidos en los estudios analíticos, según análisis estadísticos efectuados y resultados obtenidos; así como, la actualización de las referencias bibliográficas utilizadas en los mismos y en los artículos de revisión.

DESARROLLO

Las anomalías congénitas en general, pueden afectar, aproximadamente, al 3% de los recién nacidos. El proceso de embriogénesis renal resulta extremadamente



complejo y aunque se realizan estudios para su total entendimiento, aún existen varios aspectos en los cuales se debe profundizar y otros están pendientes de ser investigados.

Durante el desarrollo intrauterino se forman tres órganos renales sucesivos que se distribuyen de forma cráneo-caudal: pronefros, mesonefros y metanefros. Los dos primeros degeneran y el tercero, que se forma en la quinta semana de la gestación, da lugar al riñón definitivo a partir de dos estructuras: la yema ureteral y el blastema metanéfrico.^(10,11)

El sistema colector se desarrolla mediante de una estructura residual del conducto mesonéfrico situada cerca de la cloaca llamada yema ureteral. El pedículo de la yema ureteral da lugar al uréter, el cual se oblitera casi completamente durante el proceso de alargamiento para luego recanalizarse desde la región medial hacia los extremos, proceso que concluye en la novena semana de gestación.^(10,11)

La parte más craneal de esta estructura penetra en el blastema metanéfrico y sufre un proceso de división con un patrón dicotómico, a partir del cual se forman los túbulos colectores del metanefros. Las cuatro primeras generaciones de dichas ramas aumentan su tamaño y confluyen formando la pelvis renal y los cálices mayores; lo mismo ocurre con las cuatro generaciones siguientes formando los cálices menores.^(10,11)

El extremo distal de cada túbulo colector formado, nuevamente induce a la aparición de grupos de células mesenquimales en el blastema metanéfrico que, a su vez, bajo la influencia del mismo, formará pequeñas vesículas (vesículas renales), que darán lugar a túbulos metanéfricos en forma de "S". El alargamiento del túbulo excretor forma el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal. Los capilares crecerán dentro de un espacio que delimita el extremo proximal de este nuevo túbulo y se diferenciarán en glomérulos. El conjunto de estos capilares y el túbulo de tejido metanéfrico formarán las nefronas.^(10,11)



La formación de los túbulos renales y el sistema colector se produce de forma secuencial y requiere de interacciones dinámicas entre las células epiteliales, mesenquimatosas y del estroma. El mesodermo intermedio destinado a convertirse en los conductos mesonéfricos se caracteriza por la expresión de los factores de transcripción LIM 1, PAX2 y SIM1, solamente el primero es esencial para la formación del conducto, aunque activará después al PAX2 para una mejor organización de la estructura.^(10,12)

Posteriormente, la yema ureteral desde el conducto mesonéfrico interactúa con el blastema metanéfrico por varios procesos. El mesénquima metanéfrico expresa WT1, un factor de transcripción que hace a este tejido competente para responder a la inducción por parte de la yema. Además, WT1 también regula la producción del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) y el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF o factor de dispersión) por parte del mesénquima, estimulando la ramificación y el crecimiento de las yemas ureterales. Los receptores de la tirosina cinasa RET, para el factor GDNF y MET, para el HGF, se sintetizan en el epitelio de las yemas ureterales; de tal forma, mediante ellos, establecen vías de señalización ambos tejidos. A su vez, 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).⁽¹⁰⁾

Estos factores bloquean la apoptosis y estimulan la proliferación en el mesénquima metanéfrico, a la vez que mantienen la producción de WT1. En el proceso de diferenciación de parte del mesénquima en epitelio para la formación de las nefronas, intervienen también factores expresados por las yemas ureterales, como son el WNT9B y WNT6; estos aumentan los niveles de PAX2 y WNT4 en el metanefros. Debido a estas interacciones también se producen modificaciones de la matriz extracelular; de modo que la fibronectina, el colágeno I y el III son sustituidos por laminina y colágeno IV, formadores de una lámina basal epitelial, así como la síntesis de moléculas de adhesión (sindecán y cadherina E), esenciales para la condensación del mesénquima de un epitelio.⁽¹⁰⁾



Muchos factores de riesgo se asocian a estos defectos congénitos, como la edad materna, la contaminación ambiental, medicamentos, la diabetes y otras enfermedades crónicas maternas, infecciones genitourinarias, el sobre peso y la obesidad de la madre, entre otros.⁽¹³⁾

Situación similar presentan las anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, cuya etiología es multifactorial. En ella intervienen factores maternos, genéticos y ambientales.⁽¹⁴⁾ Los estudios actuales sugieren que hay genes con herencia mendeliana que desempeñan un papel importante en las alteraciones de la nefrogénesis, responsable de anomalías específicas del desarrollo renal. Existen casos de CAKUT que forman parte de un síndrome genético y tienen una agregación familiar, si bien es cierto, que las alteraciones genéticas por sí solas no pueden explicar la totalidad de las CAKUT.^(1,2)

Otros factores han sido implicados en la génesis de estas anomalías congénitas. Se considera que la obstrucción temprana del tracto urinario durante el desarrollo embrionario, da lugar a agenesia o displasia grave renal, tal vez relacionado con disturbios en la expresión de genes específicos donde existen efectos primarios y secundarios, con disminución del número de nefronas y luego, disfunción vesical;⁽¹⁵⁾ igual efecto produce la exposición a medicamentos teratógenos o las dietas maternas, sobre todo bajas en proteínas. La deficiencia de vitamina A, de 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.^(14,16) Probablemente, estos factores provoquen alteraciones en la cascada de control genético de la nefrogénesis en el desarrollo embrionario renal.⁽¹⁶⁾

En los últimos años, se han realizado estudios importantes sobre el efecto teratogénico de diversos medicamentos; si bien, no siempre los resultados son concluyentes. Las penicilinas, macrólidos y cefalosporinas no se han asociado a anomalías congénitas; sin embargo, el consumo de las penicilinas semisintéticas se han relacionado con fisuras orales y faciales, sobre todo durante el primer



trimestre del embarazo; no obstante, los resultados obtenidos con fármacos anticonvulsivantes son discordantes.^(17,18,19)

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. 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.⁽¹⁷⁾

Los suplementos vitamínicos, sobre todos 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. El ácido fólico, al cual se le atribuye un efecto protector sobre las anomalías congénitas del sistema nervioso central, se considera que incrementa la probabilidad de CAKUT, del tipo del doble sistema pielocalicial y el reflujo vesicoureteral (RVU).⁽¹⁵⁾ Este tema resulta controversial, teniendo en cuenta que se deben analizar los aspectos nutricionales en los diferentes países y regiones del mundo.⁽¹⁾ Sin embargo, el consumo de multivitaminas en el embarazo, se considera un factor protector ante las CAKUT.⁽¹⁾

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores (IECA y ARA 2), respectivamente, durante el embarazo pueden provocar daño renal neonatal por compromiso hemodinámico y disgenesia de las células tubulares.⁽¹⁴⁾

Los hijos de las madres con afectación en su estado nutricional, con dietas bajas en proteínas, tienen riesgo de presentar menor número de nefronas al nacer.⁽¹⁵⁾

Los elevados niveles de glucosa sanguínea materna, incluso desde la etapa pregestacional, se asocia 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 .^(15,20) Esta u otras alteraciones en la expresión de genes específicos



pueden comprometer la interacción recíproca entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico. Se ha planteado por algunos autores, en los últimos años, al estrés oxidativo como factor a tener en cuenta en la embriopatía diabética; otros consideran, que la hiperglucemia durante el embarazo puede alterar el epigenoma embrionario y causar anomalías del desarrollo renal.^(20,21) Se recomienda lograr un adecuado control metabólico con valores de Hb glicosilada (HbA1c) inferior a 53 mmol/mol antes y durante el embarazo.⁽²²⁾

La obesidad materna, desde el periodo pregestacional, constituye un factor relacionado con las anomalías del desarrollo renal y de las vías urinarias. Sin embargo, la ganancia de peso excesiva no muestra resultados similares, por todos los autores. Tal vez porque los factores metabólicos, propuestos como responsables de las alteraciones en la nefrogénesis en gestantes obesas, están presentes desde el inicio del embarazo. Su riesgo se incrementa cuando se asocia a otros factores como la diabetes mellitus y el hábito de fumar.^(23,24,25)

Según, en el momento cronológico de la nefrogénesis en que se produzca la lesión, será la alteración específica que se presente; de ahí el amplio espectro fenotípico de las anomalías congénitas renales y de vías urinarias. Puede ser del tipo de la agenesia renal, las hipo/displasia renales, la displasia renal multiquística, los diferentes tipos de ectopia, las duplicidades del sistema excretor, las obstrucciones en diferentes sitios de las vías urinarias, los mega ureteres y el RVU, entre las más frecuentes.^(5,26,27)

Se han realizado investigaciones encaminadas a determinar la asociación entre factores de riesgo específicos y determinados fenotipos de CAKUT. Groen In 't Woud S y colaboradores⁽²⁸⁾ en su estudio publicado en el 2016, encontraron que el consumo de ácido fólico periconcepcional y la obesidad materna, se asocian al doble sistema pielocalicial y reflujo vesicoureteral, no así con la obstrucción pieloureteral y con la valva de uretra posterior. La valva de uretra posterior fue el fenotipo que más se asoció a la diabetes diagnosticada durante el embarazo, y



las alteraciones de la fertilidad, con tratamiento o no, se asoció a las CAKUT, de forma general.

Estudio realizado en Taiwan,⁽²⁹⁾ durante 10 años, mostró una incidencia de 271.66/10 000 nacidos vivos. Las anomalías congénitas cardiovasculares fueron las más frecuentes, seguidas de las renales y de las vías urinarias, las cuales tuvieron un incremento gradual. Las madres con hipertensión, enfermedades cardiovasculares, renales, infecciones genitourinarias, anemia, desórdenes mentales y diabetes mellitus presentaron una elevada incidencia de defectos congénitos, sobre todo cardiovasculares y renales.

Parimi M y colaboradores⁽³⁰⁾ en su artículo *A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities*, publicado en el presente año, en la revista *Kidney International Reports*, plantean que entre el 2 al 3,7 % de las CAKUT en Estados Unidos y cerca del 14 % en algunas poblaciones, pueden ser eliminadas si la diabetes gestacional fuera prevenida o evitada.

CONCLUSIONES

Las anomalías congénitas renales tienen una etiología multifactorial, donde intervienen causas genéticas y ambientales. La presencia de la diabetes, desde la etapa preconcepcional y durante las primeras semanas del embarazo, la obesidad, las dietas maternas bajas en proteínas, así como las alteraciones de la fertilidad, se asocian a las anomalías del desarrollo renal. Existen factores de riesgo específicos para determinados tipos de defectos congénitos renales y de las vías urinarias. No se considera que el consumo del ácido fólico tenga un papel protector sobre las alteraciones de la embriogénesis renal, por lo que se recomienda ser cauteloso con la dosis que se administra a las embarazadas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ordóñez Bastidas M, Molina Urbina N, Ortíz R, Restrepo J, Acosta Aragón M. Anomalías congénitas de los riñones y de las vías urinarias, una revisión de la literatura. Rev Colomb Salud Libre [internet]. 2017 [citado 25 oct. 2019];12(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<http://www.revistasojs.unilibrecali.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/353>
2. Isac R, Gafencu M, Olariu C, Cerbu S, Ligescu A, Boia E. Epidemiology and clinical evolution of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Jurnalul Pediatrului [internet]. 2017 [citado 25 oct. 2019];20(77-78):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<http://www.search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=131137630&lang=es&site=ehost-live>
3. Vieira M, Ferreira A, Nolasco F. Congenital kidney and urinary tract anomalies: a review for nephrologists. Portug J Nephrol Hypertension [internet]. 2018 [citado 25 oct. 2019];32:[aprox. 6 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-01692018000400006
4. Brito Machado E, Rodríguez Jova S, Saura Hernández M, 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>
5. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri G, Gharavi A. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Clin Investig [internet]. 2018 [citado 1 feb. 2019];128(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en:
<https://www.doi.org/10.1172/JCI95300>
6. Li ZY, Chen YM, Qiu LQ, Chen DQ, Hu CG, Xu JY, *et al.* Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in



newborns: A retrospective hospital-based study. Italian J Pediatr [internet]. 2019 [citado 1 feb. 2019];45(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

[https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064493073&doi=10.1186%2fs13052-019-0635-9&partnerID=40&md5=cce0fdbacc8cf3a95bd18f8e5d94e8c4)

[85064493073&doi=10.1186%2fs13052-019-0635-](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064493073&doi=10.1186%2fs13052-019-0635-9&partnerID=40&md5=cce0fdbacc8cf3a95bd18f8e5d94e8c4)

[9&partnerID=40&md5=cce0fdbacc8cf3a95bd18f8e5d94e8c4](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064493073&doi=10.1186%2fs13052-019-0635-9&partnerID=40&md5=cce0fdbacc8cf3a95bd18f8e5d94e8c4)

7. Alum Bárcenas J, Fernández Brizuela E, Moreno Madrigal M, Ledesma León E. Defectos congénitos mayores en nacidos vivos. Rev Arch Med Camagüey [internet]. 2015 [citado 1 feb. 2019];19(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

[http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200003)

[02552015000200003](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200003)

8. Silva González G, Muñoz Callol J, Rodríguez Peña Y, Carcases Carcases E, Romero Portelles L. Incidencia prenatal de los defectos congénitos en Las Tunas. Rev Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [internet]. 2015 [citado 1feb. 2019];40(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/302/html_39

9. Saura Hernández M, 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 11 ene. 2020];87(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

[http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-753120150001000062015)

[753120150001000062015](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-753120150001000062015)

10. Blanco Terés L. Riñón en herradura. A propósito de un caso. [Tesis de fin de grado. Medicina]. Zaragoza. [Internet] 2016. [citado el 11 de enero del 2020]; [Aprox. 34 p.] Disponible en:

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&u](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiv7YS5gbfrAhUBj1kKHSdTCL44FBAWMAB6BAqBEAE&url=https%3A%2F%2Fzaguan.unizar.es%2Frecord%2F57686%2Ffiles%2FTAZ-TFG-2016-790.pdf&usq=AOvVaw0kx6l2LOjoXp5KmCmoEj6J)

[act=8&ved=2ahUKEwiv7YS5gbfrAhUBj1kKHSdTCL44FBAWMAB6BAqBEAE&url](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiv7YS5gbfrAhUBj1kKHSdTCL44FBAWMAB6BAqBEAE&url=https%3A%2F%2Fzaguan.unizar.es%2Frecord%2F57686%2Ffiles%2FTAZ-TFG-2016-790.pdf&usq=AOvVaw0kx6l2LOjoXp5KmCmoEj6J)

[=https%3A%2F%2Fzaguan.unizar.es%2Frecord%2F57686%2Ffiles%2FTAZ-](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiv7YS5gbfrAhUBj1kKHSdTCL44FBAWMAB6BAqBEAE&url=https%3A%2F%2Fzaguan.unizar.es%2Frecord%2F57686%2Ffiles%2FTAZ-TFG-2016-790.pdf&usq=AOvVaw0kx6l2LOjoXp5KmCmoEj6J)

[TFG-2016-790.pdf&usq=AOvVaw0kx6l2LOjoXp5KmCmoEj6J](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiv7YS5gbfrAhUBj1kKHSdTCL44FBAWMAB6BAqBEAE&url=https%3A%2F%2Fzaguan.unizar.es%2Frecord%2F57686%2Ffiles%2FTAZ-TFG-2016-790.pdf&usq=AOvVaw0kx6l2LOjoXp5KmCmoEj6J)



11. López Serna N. Biología del desarrollo. Cuaderno de trabajo [internet] 2ª ed. Mexico DF: Mcgraw-hill interamericana; 2012 [citado 20 mar. 2020]. Disponible en: <http://www.booksmedicos.org/>
12. Sadler TW, Bridges T. Embriología médica [internet] 12ª ed. Philadelphia. EU: Lippincott Williams & Wilkins; 2012 [citado 20 mar. 2020]. Disponible en: <http://www.booksmedicos.org/>
13. Chen L, Chiou J, Huang J, Su P, Chen J. Birth defects in Taiwan: A 10-year nationwide population-based, cohort study. J Formosan Med Assoc [internet]. 2020 [citado 22 mar. 2020];119:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.jfma-online.com>
14. Gómez Farpón A, Granell Suárez C, Gutiérrez Segura C. Malformaciones nefrourológicas. Pediatr Integral [internet]. 2017 [citado 22 mar. 2020];21(8):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi08/01/n8-498-510_AngelaGomez.pdf
15. Winyard P. Development of the Kidneys and Urinary Tract in Relation to Renal Anomalies. In: Pandya PP, Sebire NJ, Oepkes D, Wapner RJ. Fetal Medicine [internet]. 3ª ed. London: Elseiver. 2020 [citado 2 feb. 2020]:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702069567180017>
16. Woolf A, Lopes F, Ranjzad P, Roberts N. Congenital disorders of the human urinary tract: Recent insights from genetic and molecular studies. Frontiers Pediatrics [internet]. 2019 [citado 22 mar. 2020];7(14):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064637085&doi=10.3389%2ffped.2019.00136&partnerID=40&md5=6da3bbd0435b67e1c03e257099b2da1d>
17. Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. Anales



Pediatría [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2020];87(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403316302491>

18. Obican S, Scialli A. Teratology. In: Pandya PP, Sebire NJ, Oepkes D, Wapner RJ. Fetal Medicine [internet]. 3^a ed. London: Elsevier; 2020 [citado 2 feb. 2020]:[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702069567000336>

19. Güveli B, Rosti R, Güzeltaş A, Tuna E, Atakl D, Sencer S, *et al.* Teratogenicity of antiepileptic drugs. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience [internet]. 2017 [citado 2 feb. 2020];15(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014051349&doi=10.9758%2fcpn.2017.15.1.19&partnerID=40&md5=71a1f81e619c6017c0c865c74c6d87d7>

20. Renkema K, Verhaar M, Knoers N. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work. Am J Kidney Dis [internet]. 2015 [citado 20 ene. 2020];65(5):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://www.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.320>

21. Nasri H, Houde Ng K, Westgate M, Hunt A, Holmes L. Malformations among infants of mothers with insulin-dependent diabetes: Is there a recognizable pattern of abnormalities? Birth Def Res [internet]. 2018 [citado 24 ene. 2020];110(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<http://www.search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29377640&lang=es&site=ehost-live>

22. 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. Immunobiol [internet]. 2019 [citado 15 feb. 2019]:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298519300397>

23. Macumber I, Schwartz S, Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. Pediatric



Nephrology [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2020];32(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84995751402&doi=10.1007%2fs00467-016-3543-x&partnerID=40&md5=eb26c5bbec8276d4a8ad26989e8bd23e>

24. 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 Diab Res* [internet]. 2018 [citado 20 ene. 2020];[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30050951>

25. Haroun H. Teratogenicity and teratogenic factors. *OJ Anat Physiol* [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2020];3(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.medcraveonline.com/MOJAP/teratogenicity-and-teratogenic-factors.html>

26. 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 20 ene. 2020];13(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85040828497&doi=10.1371%2fjournal.pone.0191224&partnerID=40&md5=f17b50f3b8e63a4b560da79839aa4f7b>

27. Bekheirnia M, Bekheirnia N, Bainbridge M, Gu S, Coban Akdemir Z, Gambin T, *et al.* Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. *Genetics in medicine : official JAm Coll Med Gen* [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2020];19(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657687>

28. Groen In 't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, Wijers CHW, van der Zanden LFM, Knoers NVAM, *et al.* Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth*



Def Res A Clin Mol Teratol [internet]. 2016 [citado 20 ene. 2020];106(7):[aprox.1 p.]. Disponible en: <http://www.europepmc.org/abstract/MED/27040999>

29. Chen L, Chiou J, Huang J, Su P, Chen J. Birth defects in Taiwan: A 10-year nationwide population-based, cohort study. J Formosan Med Association [internet]. 2020 [citado 22 mar. 2020];119(1 Pt 3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.jfma-online.com>

30. Parimi M, Nitsch D. A systematic review and meta-analysis of diabetes during pregnancy and congenital genitourinary abnormalities. Kidney International Reports [internet]. 2020 [citado 22 mar. 2020];5(5):[aprox. 47 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210707/>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

