

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón".

Desbalance glomérulo tubular en niños y adolescentes con antecedentes de bajo peso al nacer

Tubular glomerulus unbalance in children and adolescents with a history of low birth weight

Iecenia Espinosa Santisteban^I, Luis Borges Mesa^{II}, Aydelín Pérez Ramos^{III},
María Ofelia Barber Fox^{IV} y Adina Pérez Mejías^V

^IEspecialista Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. ICBP "Victoria de Girón". iecenia@giron.sld.cu

^{II}Especialista Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas (ELAM). luisborges@elacm.sld.cu

^{III}Especialista Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. ICBP "Victoria de Girón". aydelinperez@infomed.sld.cu

^{IV}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor e investigador Titular. ICBP "Victoria de Girón"
iecenia@giron.sld.cu

^VEspecialista Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. ICBP "Victoria de Girón". adina.perez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El desbalance glomérulo-tubular con preponderancia tubular puede contribuir a la aparición de hipertensión arterial. Este mecanismo hipertensor se propone a partir de la obtención de un modelo experimental de hipertensión arterial obtenido con la administración de inhibidores del sistema renina angiotensina. No ha sido muy estudiado si este mismo mecanismo contribuye al desarrollo de la hipertensión que aparece en la adultez de individuos con antecedentes de bajo peso al nacer por crecimiento intrauterino retardado.

Objetivo: Evaluar la existencia de desbalance glomérulo tubular con preponderancia

tubular en sujetos normotensos con antecedentes personales de bajo peso al nacer por crecimiento intrauterino retardado.

Material y Métodos: Se estudiaron 78 niños y adolescentes normotensos. De ellos, 19 entre 4 y 5 años (N-CIUR) y 20 entre 14 y 15 años (A-CIUR) con antecedentes de crecimiento intrauterino retardado, el resto constituyó los respectivos grupos controles. Se determinó la presión arterial media, la intensidad de filtración glomerular y la reabsorción tubular proximal de sodio.

Resultados: Se encontraron valores de Presión arterial media incrementados en adolescentes con antecedentes de Crecimiento Intrauterino Retardado (A-CIUR $x=86.3\pm 8.6$ vs. A-Control $x=80.9\pm 4.7$). La Intensidad de Filtración Glomerular y el aclaramiento de litio endógeno no mostraron diferencias. La actividad del contratransportador Na/Li del hematíe disminuyó en ambos grupos (N-CIUR $x=4.8^*\pm 2.4$ vs N-Control $x=7.9\pm 4.0$) y (A-CIUR $x=1.9^{**}\pm 0.7$ vs A-Control $x=9.6\pm 1.1$).

Conclusiones: No existen evidencias suficientes que permitan rechazar o confirmar la existencia de desbalance glomérulo tubular con preponderancia tubular en los sujetos estudiados.

Palabras clave: Hipertensión arterial esencial, crecimiento intrauterino retardado, desbalance glomérulo tubular, niños, adolescentes, intensidad de filtración glomerular, actividad del contratransportador sodio-litio.

ABSTRACT

Introduction: The tubular glomerulus unbalance with tubular preponderance may contribute to the hypertension onset. This hypertensor mechanism is proposed starting from obtaining a hypertension experimental model, achieves with the administration of inhibitors of the renin-angiotensin system. It has not been studied if this same mechanism contributes to the development of hypertension that appears in individual's adulthood with anamnesis of low birth weight due to an intrauterine growth retardation.

Objective: To evaluate the existence of tubular glomerulus unbalance with tubular preponderance in normotensive individuals with a medical record of low birth weight due to an intrauterine growth retardation.

Material and Methods: 78 normotensive children and teenagers were studied. Of these, 19 were between 4 and 5 years (N-IUGR) and 20 from 14 to 15 years (A-IUGR) with a medical history of intrauterine growth retardation, the rest constituted the respective control groups. Mean arterial tension, glomerular filtration intensity and sodium proximal tubular reabsorption was determined.

Results: Increase of mean arterial tension values in teenagers with medical records of Retarded Intrauterine Growth (A-CIUR $x = 86.3 \pm 8.6$ vs. A-Control $x = 80.9 \pm 4.7$) were found. Glomerular Filtration Intensity and endogenous lithium clearance showed no differences. Na / Li countertransporter activity of erythrocyte decreased in both groups (N-CIUR $x = 4.8 * \pm 2.4$ vs N-Control $x = 7.9 \pm 4.0$) and (A-CIUR $x = 1.9 * * \pm 0.7$ vs A-Control $x = 9.6 \pm 1.1$).

Conclusions: There is insufficient evidence to deny or confirm the existence of tubular glomerulus unbalance with a tubular glomerulus predominance in the studied individuals.

Keywords: essential arterial hypertension, retarded intrauterine growth, tubular glomerulus unbalance, children, teenagers, glomerular filtration intensity, Sodium-lithium countertransporter activity.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial esencial afecta más de un billón de personas en todo el mundo, se espera que esta cifra haya ascendido a más de 500 millones para el año 2015. Es un problema de salud por su impacto en la calidad y expectativa de vida de la población que la padece, constituye una enfermedad y un factor de riesgo de otras enfermedades crónicas. La fisiopatología de la enfermedad es discutida y se proponen diversas hipótesis causales. Es muy aceptado que el daño inicial que le da origen se encuentre en el riñón, teniendo en cuenta el rol de este órgano en la regulación de la presión arterial.¹⁻⁴

Guyton y cols. plantean que la disminución de la excreción renal de sodio y agua es una condición común a todas las formas de hipertensión. Cualquier factor que interfiera en la diuresis-natriuresis de un individuo elevaría la presión a la que opera la curva de función renal, traerá como consecuencia un desplazamiento hacia la derecha de la misma. El mantenimiento de esta alteración de forma sostenida generaría hipertensión. Uno de los factores propuestos por Guyton como causante de este fenómeno es el aumento de la reabsorción tubular de sodio.⁴

Barker y colaboradores relacionaron el bajo peso al nacer con la aparición de hipertensión arterial. Al respecto algunos autores proponen que esta podría estar asociada a una reducción congénita del número de glomérulos o del área del filtrado de cada uno de ellos, lo que limitaría el filtrado de sodio, aumentando así la presión arterial.⁵

En los individuos que nacen con un menor número de nefronas, inicialmente existe un incremento de flujo sanguíneo por unidad nefronal, lo que incrementa la tasa de filtración glomerular, y aparece sobrecarga tubular, lo que se conoce como desbalance glomérulo-tubular a preponderancia glomerular, característico de las nefronas hiperfiltrantes que forman parte de la masa remanente, en aquellas condiciones que determinan reducción de la masa renal. Con el transcurso del tiempo se hipertrofia la estructura tubular nefronal, lo que conlleva a un nuevo punto de balance glomérulo tubular, equilibrando la filtración aumentada con la reabsorción tubular. Este conjunto de acontecimientos coinciden con el modelo de hipertensión arterial experimental, mediante hipertrofia tubular proximal, descrito por Barber MO y cols.⁶

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es evaluar la existencia del DBGT-T en sujetos normotensos con antecedentes de bajo peso al nacer por crecimiento intrauterino retardado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Serealizó una investigación de casos y controles, observacional de tipo transversal en los municipios Cerro y Plaza de la Revolución, en La Habana durante 2011.

La muestra del grupo caso se seleccionó aleatoriamente e incluyó a niños del municipio Cerro y adolescentes del municipio Plaza de la Revolución (ambos de la provincia La Habana), teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Niños y adolescentes normotensos con edad comprendida entre 4 y 5 años para los niños, 14 y 15 años para adolescentes, con antecedentes de bajo peso al nacer por CIUR, sin antecedentes personales de otras enfermedades crónicas y con el consentimiento informado de los padres.

Criterios de exclusión

Niños o adolescentes con antecedentes de bajo peso secundario a prematuridad o con peso inferior a 2500g que se corresponda con su edad gestacional.

La muestra del grupo controles fue seleccionada al azar y correspondió a niños y adolescentes normopesos al nacer, de igual cantidad, grupos de edades y municipios de procedencia del grupo casos

Se subdividieron en dos grupos: niños (N) y adolescentes (A) cada uno con 2 subgrupos: casos (CIUR) y controles (Control). Resultado, 4 subgrupos: N-CIUR, N-Control, A-CIUR, A-Control. Que se caracterizan según edad, sexo y raza.

Se estudiaron 78 sujetos normotensos, 19 niños y 20 adolescentes con antecedentes de bajo peso al nacer por CIUR y sus respectivos grupos controles que fueron normopesos al nacer. Se distribuyeron en 4 subgrupos. El grupo de 19 niños entre 4 y 5 años con antecedentes de bajo peso al nacer por CIUR (N-CIUR) y su grupo control, del mismo grupo etario, sin antecedentes de bajo peso al nacer (N-Control). El grupo de 20 adolescentes entre 14 y 15 años de edad con antecedentes de bajo peso al nacer por CIUR (A-CIUR) y su grupo control, del mismo grupo etario y sin antecedentes de bajo peso al nacer (A-Control). A todos los sujetos se les realizó examen físico general que incluye valoración nutricional, toma de presión arterial y encuesta.

La evaluación nutricional de todos los sujetos se realizó por las tablas cubanas de percentiles según peso para la edad y talla para la edad de ambos sexos publicadas en el libro *Temas de Medicina General Integral*, de Álvarez Sintés (2004 volumen 1, segunda edición). Se seleccionó muestra de sangre y muestra de orina de 24 horas.

Las variables estudiadas fueron: PAM, IFG, reabsorción proximal de sodio mediante el aclaramiento de litio endógeno, y estimación de la actividad del contrartransporte sodio litio en hematíes como indicador de la actividad del contrartransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ tipo 3 del segmento proximal nefronal.⁸

La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), se midió a través del método de Riva-Rocci y se expresó en mmHg. Se tomaron como referencia para la presión arterial sistólica el primer ruido de Korotkoff y para la diastólica la desaparición del mismo. Los criterios de hipertensión arterial en el niño están basados en las tablas de valores percentilares de acuerdo con edad, sexo y talla de la *Task Force on Blood*

Pressure donde se plantea como normal la PAS y/o PAD menor del 90 percentil para edad, sexo y talla.⁷

La IFG se determinó mediante el uso de las fórmulas de Shuatz. $IFG = \frac{\llcorner K.L \gg}{Pcr}$, donde K es una constante dependiente de la masa muscular, con un valor medio de 0,55; L es la talla en centímetros; y Crp es el valor de la creatinina sérica expresada en mg %, utilizando 88.4 como factor de conversión para el valor determinado de creatinina sérica en mmol/L. La IFG se consideró dentro de valores normales cuando mostró cifras hasta 90 ml/min/1,73m² para niños y hasta 125 ml/min/1,73m² para adolescentes, teniendo en cuenta que la creatinina sérica aumenta con la edad.⁹ La reabsorción proximal de sodio se determinó mediante el aclaramiento de Lito endógeno aplicando la siguiente expresión: $CLi = \frac{Vo \cdot O'_{Li}}{P'_{Li}}$ donde: CLi es el aclaramiento plasmático renal de litio endógeno, Vo el volumen de orina en un minuto expresado en ml/min, O'Li la concentración de litio en la orina expresada en μmol/L y P'Li la concentración plasmática de litio en μmol/L. El aclaramiento de litio endógeno se expresó en ml/min. La reabsorción proximal normal del litio endógeno debe ser aproximadamente 1% del litio filtrado.¹⁰

La actividad del contratransporte sodio/litio en el hematíe se determinó a través de la aplicación de la técnica de Cannessa en hematíes, se calculó la diferencia entre los eflujos de litio en medios con sobrecarga de sodio y sin ella. Se expresó en mmol/l, los resultados de casos se comparan contra controles.⁷ Todos los datos fueron recogidos en una ficha individual. El estudio incluyó el consentimiento informado de los padres de los menores y los acuerdos del Protocolo de Helsinki para la investigación en humanos.¹¹ Se realizó análisis inferencial univariado mediante estadística no paramétrica por el test de U Mann-Whitney. Se tuvo en cuenta el tamaño muestral para demostrar diferencias de medias, en muestras independientes. Se consideró el resultado como significativo cuando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

La descripción de la muestra se observa en la Tabla 1. Ambos sexos estuvieron representados en porcentajes muy similares. En el grupo N-CIUR todos los sujetos fueron normopeso, A-CIUR tuvo un comportamiento diferente donde 5 casos (3 sobrepeso y 2 obesos) que constituyen 25% del grupo A-CIUR no cumplió con la condición de normopeso. En este grupo no puede descartarse la influencia de la composición corporal con tendencia al sobrepeso u obesidad como condición que puede modificar la función renal.

Tabla 1. Descripción por sexo y evaluación nutricional en ambos grupos

Grupos	Sexo				Evaluación Nutricional				
	F	%	M	%	D	N	S	O	%
N-CIUR	10	52.6	9	47.3	0	19	0	0	100
N-Control	8	42.1	11	57.9	0	19	0	0	100
A-CIUR	11	55.0	9	45	0	15	3	2	75
A-Control	8	40	12	60	5	13	2	0	65

D: desnutrido, N: normopeso, S: sobrepeso, O: obeso

La intensidad de filtración glomerular no se modificó significativamente entre casos y controles en los grupos de niños y adolescentes estudiados (Tabla 2).

Tabla 2. Intensidad de filtrado glomerular en los grupos estudiados

Grupos	N	X IFG y DE ml/min x 1.73m ² sc)
N - CIUR	19	86.17± 7.80
N - Control	19	83.43 ± 7.86
A - CIUR	20	102.69 ± 12.19
A - Control	20	103.7 ± 10.82

X IFG y DE: media y desviación estándar de la intensidad de filtrado glomerular

El aclaramiento de litio endógeno como indicador de la reabsorción proximal de sodio tuvo un comportamiento similar en todos los grupos como describe la Tabla 3. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas entre casos y controles de niños y adolescentes, aunque hay una tendencia al aumento de la reabsorción proximal de sodio en los casos CIUR de adolescentes.

Tabla 3. Aclaramiento de Litio endógeno en los grupos estudiados

Grupos	N	X CLi y DE (ml/min)
N - CIUR	10	0.03 ± 0.03
N - Control	10	0.04 ± 0.00
A - CIUR	10	0.20 ± 0.34
A - Control	10	0.38 ± 0.74

X CLi y DE: media y desviación estándar del aclaramiento de litio endógeno.
Nota: Dado los costos de la determinación de litio endógeno, se redujo a 10 el número de muestras que se determinó en cada subgrupo.

La estimación de la actividad del contratransportador Na⁺/Li⁺ tipo 3 de los hematíes fue menor en el grupo CIUR de ambas edades. (Tabla 4)

Tabla 4. Actividad del contratransportador sodio litio de hematíes (ATSLH) en los grupos estudiados

Grupos	N	X y DE ATSLH/h
N - CIUR	19	4.8*± 2.4
N - Control	19	7.9 ± 4.0
A - CIUR	20	1.9** ± 0.7
A - Control	20	9.6 ± 1.1

* Significativo para una $p \leq 0.05$

** Significativo para una $p \leq 0.01$

X y DE ATSLH/h: media y desviación estándar de la actividad del contratransportador sodio litio de los hematíes por cada hora.

Los valores de presión arterial media en los subgrupos N-CIUR y A-CIUR son mayores que sus controles; solo tienen significación estadística la de los adolescentes con antecedentes de CIUR respecto a sus controles.(Tabla 5).

Tabla 5: Presión arterial media en los grupos estudiados

Grupos	N	X y DE PAM (mm de Hg)
N - CIUR	19	80.0 ± 4.4
N - Control	19	78.5 ± 8.5
A - CIUR	20	86.3*± 8.6
A - Control	20	80.9 ± 4.7

* Significativo para una $p \leq 0.05$

X y DE PAM: media y desviación estándar de la presión arterial media.

DISCUSIÓN

Para estudiar el fenómeno del DGT-T es necesario conocer la correspondencia entre la IFG y la reabsorción tubular proximal. Aunque la mayoría de los autores están de acuerdo con la hipótesis de la existencia de trastornos en el balance renal de sodio como fenómeno común en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial, la reabsorción tubular proximal de sodio es la menos estudiada como un proceso que puede generar la enfermedad.

Los resultados en la IFG con valores normales en todos los subgrupos no descartan la posibilidad que en los casos con antecedentes de bajo peso al nacer por CIUR se desencadenen mecanismos compensatorios en los glomérulos (hipertrofia glomerular compensatoria), hecho referido en otros estudios.^{12,13}

El aclaramiento de litio endógeno aportó indicios de compensación de la reducción de la masa renal funcionante en los casos de adolescentes con antecedentes de CIUR. El mismo no tuvo diferencias significativas entre los subgrupos, lo que sugiere la posibilidad de oligonefronia en el momento del nacimiento. Mañalich y colaboradores reportan en un estudio morfométrico en neonatos fallecidos antes de 14 días un menor número de nefronas en los nacidos con peso inferior a 2 500 gramos. Si se asume un comportamiento similar en la población nefronal de estos casos en el momento del nacimiento podremos afirmar que no solo los glomérulos, sino también los túbulos, aumentaron su función, y establecieron un equilibrio glomérulo tubular. Todo lo anterior justifica que el aclaramiento de litio se comporte de forma similar en ambos grupos. Lurbe y Redón en 1998 observaron una menor excreción de sodio en niños con bajo peso al nacer. La menor excreción de sodio de forma mantenida activa los mecanismos compensatorios para eliminar el exceso de sal por el riñón, dentro de los cuales la elevación de la presión arterial es uno de los primeros eventos. Hecho que concuerda con la elevación de la presión arterial constatada en los adolescentes.¹⁴⁻¹⁶

La actividad del contrartransporte sodio litio de los hematíes, fue menor en los grupos CIUR. Ello puede deberse a un fenómeno conocido como internalización, secundario a la expansión de volumen y al aumento de la presión arterial, variable que se encontró incrementada en los adolescentes estudiados. Este fenómeno se ha descrito fundamentalmente con este tipo de transportador, donde su redistribución en las microvellosidades puede alterar su expresión y actividad.¹⁷

El incremento de la PAM en los adolescentes puede relacionarse con el establecimiento de un nuevo estado de equilibrio glomérulo tubular. El equilibrio entre la ingesta y excreción de sodio se mantiene a expensas de niveles superiores de presión arterial.

A partir de los resultados en la presente investigación, y teniendo evidencias referidas por estudios anteriores realizados por Brenner y cols, entre otros autores, la hipótesis del desbalance glomérulo tubular a preponderancia tubular como un proceso que puede participar en la génesis de la hipertensión arterial en sujetos con antecedentes de CIUR no puede descartarse. La existencia de una nefrogénesis incompleta y de nefronas hiperfiltrantes, como ocurre en los modelos de reducción de la masa renal debió producir un desbalance glomérulo tubular a preponderancia glomerular, lo que pudo conllevar a una sobrecarga del trabajo tubular reabsortivo. El fenómeno de la filtración incrementada por un tiempo prolongado que no pudo constatarse en el presente estudio, termina por provocar una hipertrofia tubular. De esta forma se alcanza un estado de balance glomérulo tubular a un nivel de reabsorción mayor. En modelos biológicos de desbalance glomérulo tubular se ha encontrado un aumento de la IFG.^{12,18-20}

Constatar la existencia de hipertrofia tubular proximal requiere estudios invasivos en el humano y constituyó una *limitación* en este estudio, al no poder conocer la morfometría de este segmento, así también el costo de la determinación de litio endógeno y el estudio de transportadores a nivel tubular proximal.

CONCLUSIONES

No existen evidencias suficientes que permitan rechazar o confirmar la existencia de desbalance glomérulo-tubular a preponderancia tubular en los sujetos estudiados. Los resultados obtenidos pueden ser expresión de signos de compensación

desencadenados por mecanismos fisiológicos similares al de las nefronas remanentes pero extrapolado al modelo de oligonefronia congénita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The eighth report of the Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2014; 311:5
2. World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2002. [Consulta 6 agosto 2014]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/whr/2002/>
3. Prevalencia en Pacientes Dispensarizados por algunas Enfermedades según grupos de Edad y Sexo. Anuario Estadístico de Salud en Cuba. 2000, 2001, 2003, 2004, 2005, 2006.
4. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 11th Ed. Philadelphia: Elsevier Publisher; 2012, p. 236-248.
5. Barker DJP, Winter PD, Osmond C y cols. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2: 577-580.
6. Barber MO. Papel del desbalance glomérulo tubular con preponderancia tubular en la patogénesis de la hipertensión arterial. [Tesis doctoral]. Ciudad de La Habana: ICBP Victoria de Girón; 2007.
7. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento/ Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión arterial. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008; 36-38.
8. Canessa ML, Morgan K, Semplicini A. Genetic differences in lithium-sodium exchange and regulation of the sodium-hydrogen exchanger in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988; 12 (3): 92-98.
9. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM y Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58:259-263.
10. Glorioso N. Endogenous lithium clearance. *Journal*. 2007;(8): 1497-1509.
11. Mendoza C. Importancia ético-científica de los protocolos sobre las investigaciones en seres humanos. *Med.leg.Costa Rica* [revista en la Internet]. 2003 Mar 20(1): 37-42. [Citado 2013 Mar 28]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152003000100005&lng=es
12. Luyckx VA, Brenner BM. The Clinical Importance of Nephron Mass. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21(6): 898-910.

13. Fong D, Denton KM, Moritz KM, Evans R, *et al.* Compensatory responses to nephron deficiency: adaptive or maladaptive. *Nephrology*. 2014;(19): 119-128.
14. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000;58(2):770.
15. Lurbe E, Redón J, Tacons J, Torró I, Álvarez V. Current and birth weight exert independent influences on nocturnal pressure-natriuresis relationships in normotensive children. *Hypertension*. 1998; 31: 546-551
16. Cleper R. Mechanisms of compensatory renal growth. *Pediatr Endocrinol* 2013; (10):152-63.
17. Li Yang, Patrick K Leong, Jennifer O Chen, Nilem Patel, Sarah Ft, *et al.* Acute hypertension provokes internalization of proximal tubule NHE3 without inhibition of transport activity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;(20): 730.
18. Chong E. and Yosypiv IV. "Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease," *International Journal of Nephrology*, vol. 2012, Article ID 760580, 15 pages, 2012. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2012/760580/>
19. Paixa AD, Alexander BT. How the Kidney Is Impacted by the Perinatal Maternal Environment to Develop Hypertension. *Biology of reproduction*. 2013; 89 (6):144-10.
20. Peco-Antic A, Paripovic D, Kotur-Stevuljevic J, Stefanovic A, Scekic G, Milosevski. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clinical Biochemistry*. 2012;45:1125-1268.

Recibido: 7 de octubre de 2015.

Aprobado: 26 de mayo de 2016.