

Riñón único funcional

Adela Urisarri Ruiz de Cortázar

Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

RESUMEN

El riñón único funcional (SFK, *Solitary functioning kidney*) es una anomalía del riñón y de las vías urinarias (CAKUT) que supone una reducción de la masa renal. La dotación de nefronas en el riñón remanente determinará el pronóstico renal, pero en la actualidad no es posible su medición *in vivo*. Los mecanismos adaptativos pueden variar según el momento de aparición del SFK, congénito o adquirido, y suelen causar un crecimiento renal compensador. Este crecimiento compensador puede ser el resultado de un aumento en el número de nefronas y/o de un aumento en su tamaño, que implica cambios estructurales y funcionales, no solo glomerulares sino también tubulares. La persistencia en el tiempo de estos mecanismos adaptativos puede ser deletérea para el riñón, favoreciendo la evolución a enfermedad renal crónica (ERC). La presencia de CAKUT ipsilateral, presente en cerca del 30 % de los pacientes con SFK, y la ausencia de crecimiento renal compensador constituyen factores de mal pronóstico renal. La elevación de la presión arterial (HTA) y/o la proteinuria son signos de alarma de afectación renal, y su incidencia parece estar relacionada con el tiempo de evolución. El diagnóstico de sospecha suele establecerse con la ecografía prenatal y debe confirmarse mediante ecografía postnatal, que además es útil para descartar otras anomalías extrarrenales asociadas. El estudio genético estaría indicado en pacientes con SFK y CAKUT ipsilateral asociado y/o anomalías extrarrenales asociadas y/o antecedentes familiares de CAKUT. Se deben recomendar estilos de vida saludables, tratar la HTA y/o la proteinuria y realizar tratamiento sintomático de la ERC.

Palabras clave:

Riñón único funcional, crecimiento renal compensador, proteinuria, hipertensión arterial.

Abreviaturas:

ERC: Enfermedad renal crónica

SFK: *Solitary functioning kidney*

CAKUT: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*

TFG: Tasa de filtrado glomerular

SRAA: Sistema renina-angiotensina

Correspondencia:

Email: Adela.Urisarri.Ruiz.de.Cortaza@sergas.es

Recibido: 9/9/22. Aceptado: 3/10/22

INTRODUCCIÓN

El riñón único funcional (SFK: *Solitary functioning kidney*), que es la ausencia anatómica o funcional de un riñón, puede ser de origen congénito o adquirido. La agenesia renal, la aplasia renal y la displasia renal multiquística son las principales causas de SFK congénito^{1,2}. La agenesia renal es la ausencia total de desarrollo del tejido renal, uréter y hemitriángulo ipsilateral durante la vida fetal, mientras que la aplasia renal es el resultado de la involución de un riñón displásico, cuyo tejido renal no es funcional, y que puede estar asociado o no a un uréter anormal; en la práctica clínica, no es posible establecer si la ausencia de un riñón es la consecuencia de una agenesia o de una aplasia, por lo que se tiende a utilizar el término de agenesia para hacer referencia a cualquiera de estas dos entidades^{3,4}. Se estima que la incidencia de agenesia renal unilateral es de 1/2000 nacimientos, y de displasia renal multiquística, de 1/4300; combinando estos datos, se puede esperar diagnosticar un SFK congénito en 1/1400 recién nacidos^{1,5,6,7}. Por su parte, el SFK adquirido es el resultado de una nefrectomía unilateral indicada, entre otros motivos, por CAKUT severo, traumatismos renales, procesos neoplásicos o donación renal en personas adultas⁶.

Las anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, conocidas con el acrónimo CAKUT (*Congenital anomalies of kidney and urinary tract*), son el reflejo de alteraciones en la nefrogénesis. Actualmente se clasifican en tres subgrupos: 1) Anomalías del parénquima renal, donde se incluyen la agenesia renal, la aplasia renal y la hipodisplasia renal, siendo su grado más extremo la displasia renal multiquística; 2) Anomalías de la migración, siendo sus máximos representantes la ectopia renal y los riñones en herradura; y 3) Anomalías de las vías urinarias, grupo mayoritario que abarca el reflujo vesicoureteral, las estenosis pieloureterales o ureterovesicales, las válvulas de uretra posterior y los dobles sistemas, entre otros³.

Está descrito que aproximadamente el 30 % de los pacientes con SFK congénito tiene otra anomalía CAKUT ipsilateral asociada, lo que puede determinar el pronósti-

co renal^{1,2,5,6}, y que entre un 15-30 % presentan, además, otras anomalías extrarrenales^{1,7}. Aunque muchos casos de CAKUT son esporádicos, la agrupación familiar es común, lo que sugiere que los fenotipos de CAKUT podrían estar influenciados por factores genéticos⁸. Se han identificado varios síndromes clínicos de causa monogénica que incluyen en su fenotipo la presencia de un riñón único funcional congénito.

La dotación de nefronas varía enormemente de unos individuos a otros, y puede llegar a oscilar entre 200 000 y 1,8 millones. Esta amplia variación de nefronas tiene implicaciones pronósticas en la supervivencia renal a largo plazo, ya que determina, en gran medida, la intensidad de los mecanismos compensadores que se ponen en marcha en un paciente con SFK. Asimismo, el momento en el que ocurre esta reducción de la masa renal también parece condicionar el tipo de respuesta adaptativa.

NEFROGÉNESIS Y DOTACIÓN DE NEFRONAS

La nefrogénesis, que es el proceso de formación del riñón y de las vías urinarias, se inicia al comienzo de la cuarta semana a partir del mesodermo intermedio. Es en este momento cuando empiezan a desarrollarse los tres órganos renales que aparecen bilateralmente, de un modo secuencial, con presentación cráneo-caudal y con un cierto grado de solapamiento en el tiempo. Estos tres órganos renales son el pronefros, el mesonefros y el metanefros. Los dos primeros terminan involucionando: el pronefros regresa completamente, y del mesonefros permanece el conducto mesonéfrico o conducto de Wolf; de este conducto, y cerca de su entrada en la cloaca, surge la yema ureteral, en torno a la quinta semana de gestación. En esta semana gestacional también aparece el metanefros, que es el órgano renal definitivo y que se localiza en el embrión a nivel pélvico, muy próximo a la yema ureteral. Del mesénquima metanéfrico surgirá todo el sistema excretor (glomérulos, túbulos contorneados proximales, asa de Henle y túbulos contorneados distales), y de la yema ureteral derivará todo el sistema colector (túbulos colectores, cálices menores y mayores, pelvis renal y uréter)⁹. A partir de la quinta semana de gestación, comienzan a establecerse señales inductivas recíprocas entre la yema ureteral y el mesénquima metanéfrico. La adecuada secuencia de aparición espaciotemporal e interacción entre las distintas moléculas que participan en el proceso de la nefrogénesis determinará que esta se desarrolle correctamente.

En el mesénquima condesado, situado alrededor de la yema ureteral, se pueden identificar varias subpoblaciones celulares según el grado de diferenciación, siendo las situadas más dorsal y lateralmente a las puntas de las yemas ureterales las que configuran el reservorio de células progenitoras multipotenciales. La transición hacia la diferenciación celular parece estar regulada por las proteínas BMP^{7¹⁰⁻¹²}, WNT^{9¹³}, OSR1¹⁰ y SIX2¹⁴. Un adecuado equilibrio entre las células con capacidad proliferativa y aquellas que inician su diferenciación determinará la dotación final de nefronas en cada individuo.

Se considera que la nefrogénesis concluye a las 36 semanas de gestación y que, a partir de este momento, el riñón sigue aumentando de tamaño gracias al crecimiento y maduración de las nefronas ya existentes. Se desconoce cuál es el mecanismo que induce el cese de la nefrogénesis, siendo una posible explicación la depleción gradual de las células multipotenciales durante todo el desarrollo del riñón metanéfrico, y otra, las modificaciones en la expresión génica de las células multipotenciales que ocurren como consecuencia de los cambios que acontecen periparto¹⁵. El cese prematuro de la nefrogénesis puede determinar una menor dotación de nefronas.

CRECIMIENTO RENAL COMPENSADOR

Tras la reducción de la masa renal, tanto si esta es de causa congénita como adquirida, se produce un marcado crecimiento renal compensatorio¹⁶⁻²¹. No se conoce con certeza si este crecimiento compensador es el resultado de un aumento en la formación de nuevas nefronas y/o de una hipertrofia de las nefronas existentes. La edad a la que se produce la reducción de la masa renal sí podría influir en el tipo de respuesta compensadora. Es probable que en el SFK congénito haya una nefrogénesis adaptativa, ya que la pérdida de masa renal ocurre cuando la nefrogénesis aún no ha concluido. En modelos animales con SFK congénito se ha comprobado un aumento en el número de nefronas cercano al 50 %²²⁻²⁴. Además, en el único caso publicado de un varón con SFK congénito, al que se le practicó una autopsia a la edad de 27 años, se observó que tenía el doble de nefronas que un riñón de un control sano de la misma edad²⁵. También se ha demostrado, en modelos animales, que la nefrogénesis adaptativa que ocurre en el SFK congénito no siempre se acompaña de un aumento en el tamaño glomerular, mientras que este aumento sí suele verse en animales nefrectomizados tras el nacimiento²⁶⁻³⁰. Un estudio de muestras humanas *ex vivo* mostró que el tamaño glomerular aumentaba de forma inversamente proporcional al número de nefronas, lo que sugiere que a mayor número de nefronas, menor será el riesgo de desarrollar hipertrofia glomerular³¹.

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR. VARIACIONES

Tanto en los casos congénitos como en los casos adquiridos de reducción de masa renal, inicialmente la tasa de filtrado glomerular (TFG) aumenta, alcanzando, en los niños con SFK congénito, el 100 % de la tasa presentada por ambos riñones³², y no llegando a superar el 70 % en los casos de donación de vivo^{33,34}. La TFG es la suma de las tasas de filtrado glomerular de cada una de las nefronas. Actualmente, no es posible medir *in vivo* el número de nefronas de un individuo, hecho que nos permitiría estimar si las nefronas remanentes están sometidas o no a un proceso compensador de hiperfiltración, cuyo objeto sería el de mantener la TFG «total» dentro de unos rangos de normalidad. La TFG depende de la superficie de filtración y del flujo sanguíneo renal, el cual, a su vez, está influenciado por la presión arterial y la resistencia vascular glomerular. El sistema renina-angiotensina (SRAA), el sistema nervioso simpático y el óxido nítrico son algu-

nos de los reguladores del tono vascular de las arteriolas glomerulares³⁵.

Ante un descenso en el número de nefronas, ya sea congénito o adquirido, se reduce el área de superficie de filtración y, en consecuencia, disminuye la carga filtrada y la capacidad excretora renal³⁶. Se ponen en marcha una serie de mecanismos adaptativos en toda la nefrona que implican cambios estructurales y funcionales. Se ha sugerido que estos cambios son similares a los experimentados por las nefronas durante su maduración postnatal³⁷. Cuando la función renal es normal, la excreción urinaria de agua y sal coincide con la ingesta diaria, manteniendo un nivel dado de presión arterial. Tras la reducción de la masa renal se ha observado un crecimiento compensador, no solo de los glomérulos, sino también de los túbulos renales, en especial de los segmentos proximales^{38,39}. Una modificación de la teoría de hiperfiltración de Brenner sugiere que la disminución de la carga filtrada, secundaria a una menor área de filtración, se sigue de un descenso de la natriuresis y de un crecimiento compensador del túbulo proximal, estructural y funcional, con mayor expresión de sus transportadores de sodio^{18,37,40,41}. La mayor reabsorción de sodio a nivel proximal determina una expansión del volumen extracelular y una menor entrega de sodio a nivel de los segmentos tubulares más distales. La disminución crónica de la llegada de ClNa a luz de la mácula densa es un potente estímulo para la secreción de renina. Se ha demostrado una hiperactivación del SRAA en modelos de animales nefrectomizados⁴². El mantenimiento en el tiempo de esta situación provocaría un aumento de la presión arterial y de la presión de filtración glomerular, con restablecimiento de la natriuresis a un nivel de presión arterial más elevado.

CAMBIOS DELETÉREOS EN EL PARÉNQUIMA RENAL

Estos cambios adaptativos, que *a priori* parecen beneficiosos, someten a los podocitos a un mayor flujo de ultrafiltrado en el espacio de Bowman, lo que resulta en un aumento de la tensión de estiramiento que con el tiempo puede afectar a la integridad de la barrera de filtración glomerular⁴³⁻⁴⁷. Se acepta que la lesión del podocito es un paso previo al desarrollo de lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria⁴⁸. Además, el incremento de las necesidades energéticas, para sostener la función tubular compensadora, puede suponer que el suministro vascular sea inadecuado, favoreciendo la hipoxia y la isquemia tubulointersticial⁴⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De lo anteriormente expuesto se deduce que el SFK no es una condición benigna. Los datos clínicos publicados hasta la fecha arrojan resultados controvertidos en cuanto a pronóstico renal.

Algunos estudios apuntan a que los pacientes con SFK congénito tienen una probabilidad de necesitar tratamiento renal sustitutivo a los 30 años del 20-40 %⁵⁰;

otros estudios hablan de que el riesgo de tener un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m² en la cuarta década de la vida se sitúa entre el 25-40 %^{51,52}; y finalmente, hay trabajos que sugieren un pronóstico renal más favorable y establecen un riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) del 3,9 %⁵³. Lo que sí parece demostrado es que aquellos pacientes que presentan un CAKUT ipsilateral tienen más riesgo de evolucionar a ERC y de una forma más rápida². Estas discrepancias en cuanto al pronóstico renal es probable que reflejen distintos criterios de selección, tiempos de seguimiento y métodos para la estimación del filtrado glomerular. Hay que mencionar que los estadios iniciales de la ERC son a menudo asintomáticos y que en muchas series publicadas solo se incluyen aquellos pacientes que han sido derivados a la consulta especializada. Desafortunadamente, hasta la fecha, no se han publicado grandes estudios longitudinales en pacientes con SFK congénito. Para establecer el verdadero riesgo sería necesario realizar un seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico prenatal o neonatal de riñón único funcional congénito. Dado que los datos sobre las consecuencias a largo plazo de nacer con un SFK son limitados, en muchas ocasiones se ha recurrido a los datos procedentes de adultos sometidos a nefrectomía para donación. Dichos estudios generalmente no han mostrado ninguna desventaja renal sobre los controles pareados por edad y sexo, incluso 40 años después de la nefrectomía⁵⁴. Sin embargo, los controles que se usaron en estos estudios procedían de la población general, mientras que los donantes procedían de una población de mucho menor riesgo, ya que necesitaban no tener ninguna patología asociada para poder donar un riñón. Los datos de estudios más recientes, que utilizaron como grupos control a una población sana que emparejaron con donantes sanos, muestran que, de hecho, existe un aumento significativo, aunque pequeño, del riesgo de ERC en la cohorte de donantes⁵⁵.

La hipertensión arterial (HTA) y la proteinuria son otras de las manifestaciones que pueden presentarse en pacientes con SFK. Y de igual modo, existen discrepancias en la literatura en cuanto a su incidencia. En pacientes adultos con SFK congénito se ha encontrado una incidencia de proteinuria e HTA de 35-43 % y 32-37 %, respectivamente⁵⁰⁻⁵²; en niños con SFK congénito esta incidencia baja al 19 % para la proteinuria a los 10 años y al 26 % para la HTA a los 5 años². Hay estudios que muestran una incidencia incluso más baja, tanto para la proteinuria como para la HTA^{4,53,56}. No obstante, estos trabajos lo que parecen reflejar es que cuanto mayor es el tiempo de evolución, mayores son las probabilidades de presentar algún tipo de alteración renal.

PAPEL DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL

La imposibilidad de determinar el número de nefronas *in vivo* y, en consecuencia, la TFG por nefrona, impide identificar a los pacientes con SFK que tienen mayor riesgo de desarrollar un deterioro de la función renal. Actualmente, la mayor parte de los pacientes con SFK son identificados mediante ecografía prenatal. Los hallazgos ecográficos que lo hacen sospechar son la presencia de

una fosa renal vacía o la visualización de un riñón displásico. No obstante, la ausencia anatómica de un riñón puede no ser detectada en el útero por varios motivos⁵⁷. La glándula suprarrenal puede confundirse con el riñón en la ecografía al llenar la fosa renal, y, en fases avanzadas de la gestación, el colon retroperitoneal puede simular la presencia de un riñón. La sospecha prenatal de un SFK justifica la búsqueda de otras malformaciones congénitas asociadas y la confirmación neonatal mediante ecografía. Algunas guías consideran que la realización de una ecografía neonatal por un radiólogo pediátrico experto sería suficiente para hacer el diagnóstico de SFK congénito, y se reservaría la gammagrafía DMSA para casos dudosos⁴. Hasta la fecha, la gammagrafía DMSA es la prueba *gold standard* que permite identificar fosas renales vacías por riñones ectópicos y distinguir entre casos dudosos de displasia renal multiquística e hidronefrosis severa⁵⁸.

La ecografía abdominal también es útil para la búsqueda de malformaciones congénitas asociadas y para el seguimiento de los pacientes con SFK. En los seres humanos, el crecimiento renal compensador ya comienza a las 20 semanas de gestación^{22,24,32}. En ausencia de mediciones directas del número de nefronas y de biomarcadores renales que permitan predecir la disfunción del SFK, se sigue empleando la medición del tamaño renal como parámetro predictor. Para evaluar si se está produciendo un crecimiento compensador, se suele recurrir a la medición ecográfica de la longitud renal y compararla con los datos normativos. En la actualidad se utilizan normogramas contruidos a partir de mediciones de la longitud renal en niños americanos con dos riñones^{59,60}. El crecimiento compensador del SFK, definido como una longitud renal >p95, se puede referenciar en función de la edad del paciente o en función de su altura, siendo esto último lo más habitual. Sin embargo, hay entidades que pueden distorsionar la anatomía renal normal, como la hidronefrosis, el doble sistema o el riñón ectópico, entre otros, de manera que la longitud renal puede no reflejar con precisión el crecimiento compensador del parénquima. En estos casos, se debe recurrir a normogramas que valoren el volumen del parénquima⁶¹. Por otro lado, la tasa de crecimiento renal es más rápida durante los 2 primeros años de vida, se va ralentizando entre los 2 y 5 años, y a partir de esta edad, los riñones crecen 2-3 mm hasta el final de la adolescencia⁶². Por este motivo, se recomienda esperar hasta los 2 años para establecer la ausencia de este crecimiento renal compensador⁴. Diversos trabajos han encontrado una relación entre el crecimiento renal compensador insuficiente y el riesgo de desarrollar disfunción renal^{2,4,51}. Incluso se ha llegado a establecer, en niños con SFK congénito, que por cada centímetro que aumenta la longitud renal, la TFG se incrementa en 7,8 ml/min/1,73m²²⁰. No obstante, la medición de la longitud renal tiene un bajo valor predictivo en la estimación del número de nefronas⁶³.

SEGUIMIENTO Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Con respecto a la frecuencia con la que han de realizarse los controles ecográficos, no hay un claro consenso

en la literatura. La mayoría de las guías sí modifican esta frecuencia en función de si el paciente tiene asociado un CAKUT ipsilateral o no, o de si ha desarrollado un crecimiento renal compensador o no, ya que ambas condiciones parecen influir en el pronóstico de la función renal. El protocolo publicado por la Asociación Española de Pediatría establece una frecuencia bianual o anual durante los 2 primeros años de vida, y posteriormente cada 2-3 años. Además, sería recomendable realizar a las niñas, entre la telarquía y la menarquía, una ecografía abdominopélvica para descartar anomalías genitales^{4,7}, dada la elevada frecuencia de asociación de ambas malformaciones.

Tampoco hay un acuerdo generalizado en la literatura sobre la frecuencia con la que han de realizarse los análisis de orina para la detección de proteinuria, las medicaciones de presión arterial o los estudios completos de función renal. La tendencia más constante es a determinar la proteinuria y la presión arterial anualmente y realizar estudios completos de función renal cada 5 años^{3,64}. En cuanto al asesoramiento genético, este actualmente se recomienda en aquellos pacientes con SFK que además asocien CAKUT ipsilateral y/o anomalías extrarrenales y/o antecedentes familiares⁴.

Se recomienda que los niños con SFK sigan las mismas normas dietéticas que los demás niños de su misma edad y sexo, evitando el consumo excesivo de proteínas y sal, y fomentando la ingesta regular de líquidos. Se debe alentar la práctica deportiva, informando acerca de que algunos deportes de contacto conllevan más riesgo de traumatismo renal que otras actividades. Asimismo, se debe evitar el consumo de fármacos nefrotóxicos. La HTA y la proteinuria son factores de riesgo tratables que pueden condicionar el deterioro de la función renal. Aunque los antagonistas del calcio y los inhibidores del SRAA muestran una eficacia similar en la reducción de la presión arterial, las propiedades antiproteinúricas de los inhibidores del SRAA los convierten en el tratamiento de elección en los niños con SFK con HTA o proteinuria^{4,64}. La sintomatología de la ERC también deberá ser tratada.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los cambios fisiopatológicos que ocurren tras la reducción de la masa renal. Muchos de estos conocimientos proceden de modelos animales, que en algunos casos no son del todo aplicables al ser humano. Todavía quedan muchas incógnitas, algunas difíciles de resolver por tratarse de un momento muy delicado de la vida. Sería interesante disponer de biomarcadores que permitan identificar a aquellos pacientes con posible evolución a ERC, con el objetivo de hacer un seguimiento personalizado según la estratificación del riesgo.

Conflicto de intereses

Ninguno

Bibliografía

1. Schreuder MF, Westland R, Van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(6):1810–1818. doi:10.1093/ndt/gfn777.
2. Westland R, Kurvers RA, Van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics* 2013;131(2):e478–e485. doi:10.1542/peds.2012-2088.
3. 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* 2022;1:225-239.
4. La Scola C, Ammenti A, Bertulli C, Bodria M, Brugnara M, Camilla R, Capone V, Casadio L, Chimenz R, Conte ML, Conversano E, Corrado C, Guarino S, Luongo I, Marsciani M, Marzuillo P, Meneghesso D, Pennesi M, Pugliese F, Pusceddu S, Ravioli E, Taroni F, Vergine G, Peruzzi L, Montini G. Management of the congenital solitary kidney: consensus recommendations of the Italian Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 2022 Sep;37(9):2185-2207. doi:10.1007/s00467-022-05528-y.
5. Woolf AS, Hillman KA. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: development, genetic and clinical perspectives. *BJU Int* 2007;99(1):17-21. Doi10.1111/j.1464-410X.2006.06504.x.
6. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1533-1541. doi: 10.1093/ndt/gfq844.
7. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1844-1855. doi:10.1093/ndt/gft012.
8. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. Congenital Anomalies of the Kidney an urinary tract: a clinical review. *Curr Treat Options Pediatr* 2019;5(3): 223-234. doi: 10.1007/s40746-019-00166-3.
9. Urisarri Ruiz de Cortázar A, Fraga Rodríguez GM. Desarrollo prenatal del riñón y de las vías urinarias. Bases genético-moleculares del desarrollo renal. En: Ramón Exeni, Víctor García-Nieto, María Medeiros, Fernando Santos. *Nefrología Pediátrica*. Ediciones de la Universidad de Oviedo. 2022, p467-478.
10. Xu J, Liu H, Park JS, Lan Y, Jiang R, Osr1 cts downstream of and interacts syneristically with Sx2 to mantein nephron progenitor cells during kidney organogenesis. *Development* 2014;141:1442-52. doi: 10.1242/dev.103283.
11. Awazu M, Nagata M, Hida M. BMP7 dose-dependently stimulates proliferation and cadherin-11 expression via ERK and p38 in a murine metanephric mesenchymal cell line. *Physiol Rep.* 2017;5(16):e13378. doi:10.14814/phy2.13378.
12. Blank U, Brown A, Adams DC, Karolak MJ, Oxburgh L. BMP7 promotes proliferation of nephron progenitor cells via a JNK-dependent mechanism. *Development.* 2009;136(21):3557–66. doi:10.1242/dev.036335.
13. Brown AC, Muthukrishnan SD, Guay JA, Adams DC, Schafer DA, Fetting JL, et al. Role for compartmentalization in nephron progenitor differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(12):4640–5. doi:10.1073/pnas.1213971110.
14. Self M, Lagutin O V, Bowling B, Hendrix J, Cai Y, Dressler GR, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *EMBO J.* 2006;25(21):5214–28. doi:10.1038/sj.emboj.7601381
15. Rumballe BA, Georgas KM, Combes AN, Ju AL, Gilbert T, Little MH. Nephron formation adopts a novel spatial topology at cessation of nephrogenesis. *Dev Biol.* 2011;360(1):110–22. doi: 10.1016/j.ydbio.2011.09.011.
16. Moritz KM, Wintour E M, Dodic M. Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension* 202;39(6):1071–1076. doi: 10.1161/01.hyp.0000019131.77075.54.
17. Moritz KM, Jefferies A, Wong J, Marelyn Wintour E, Dodic M. Reduced renal reserve and increased cardiac output in adult female sheep uninephrectomized as fetuses. *Kidney Int* 200%;67(3):822–828. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00147.
18. Singh RR, Denton K M, Bertram JF, Jefferies AJ, Moritz KM. Reduced nephron endowment due to fetal uninephrectomy impairs renal sodium handling in male sheep. *Clin. Sci* 2010;118(11):669–680. doi:10.1042/cs20090479.
19. Chen KW, Wu MW, Chen Z, Tai BC, Goh YS, Lata R, Vathsalla Un, Tion HY. Compensatory hypertrophy after living donor nephrectomy. *Transplant. Proc.* 2016;48(3):716-9. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.082.
20. Wang MK, Gaither T, Phelps A, Cohen R, Baskin L. The incidence and durability of compensatory hypertrophy in pediatric patients with solitary kidneys. *Urology* 2019;129:188–193. doi:10.1016/j.urology.2019.04.003.
21. Zambaiti E, Sergio M, Balanza F, Corrado C, Di Pace MR, Ci-mador M. Correlation between hypertrophy and risk of hypertension in congenital solitary functioning kidney. *Pediatr Surg Int* 2019;35(1):167–74. doi:10.1007/s00383-018-4389-z.
22. Van Vuuren SH, Sol CM, Broekhuizen R, Liliën MR, Oosterveld MJS, Nguyen TQ, Goldschmeding R, de Jong TPVM. Compensatory growth of congenital solitary kidneys in pigs reflects increased nephron numbers rather than hypertrophy. *PLoS One* 2012;7(1):e49735. doi: 10.1371/journal.pone.0049735.
23. Douglas-Denton R, Moritz KM, Bertram JF, Wintour EM. Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):406–410. doi:10.1681/ASN.V132406.
24. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Renal Physiol* 2014;306:F791-F800. Doi:10.1152/ajprenal.00666.2013.
25. Maluf NS. On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. *Br J Urol* 1997;79(6):836–841. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.0021.
26. MacKay K, Striker LJ, Stauffer JW, Agodoa LY, Striker GE. Relationship of glomerular hypertrophy and sclerosis: studies in SV40 transgenic mice. *Kidney Int* 1990;37(2):741–8. doi:10.1038/ki.1990.41.
27. Nyengaard JR. Number and dimensions of rat glomerular capillaries in normal development and after nephrectomy. *Kidney Int* 1993;43(5):1049–57. doi: 10.1038/ki.1993.147.
28. Mulrone SE, Woda C, Johnson M, Pesce C. Gender differences in renal growth and function after uninephrectomy in adult rats. *Kidney Int* 1999 56(3):944–53. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00647.x.
29. Woods LL. Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats. *Am J Physiol* 1999;276(4):R974–R978. Doi:10.1152/ajp-regu.1999.276.4.
30. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension after neonatal uninephrectomy in rats precedes glomerular damage. *Hypertension* 2001;38(3):337–42. doi:10.1161/01.hyp.38.3.337.
31. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(2):101-8. Doi:10.1056/NEJMoa020549.
32. Abou Jaoudé P, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: is the di-

- ference relevant? *Nephrol Dial Transpl* 2011;26(7):2188–2194. doi:10.1093/ndt/gfq659.
33. Krohn AG, Ogden DA, Holmes JH. Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *JAMA* 1966;196(4):322–4. doi:10.1001/jama.196.4.322.
 34. Fesler P, Mourad G, Cailar GD, Ribstein J, Mimran A. Arterial stiffness: an independent determinant of adaptive glomerular hyperfiltration after kidney donation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(6):F567–F571. Doi:10.1152/ajprenal.00524.2014.
 35. McArdle Z, Schreuder MF, Moritz KM, Denton KM, Singh RR. Physiology and Pathophysiology of Compensatory Adaptations of a Solitary Functioning Kidney 2020. *Frontiers in Physiology* June 2020; 11: 725. Doi 10.3389/fphys2020.00725. eCollection 2020.
 36. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–7. doi: 10.1038/ki.1996.265.
 37. Fong D, Denton KM, Moritz KM, Evans R, Singh RR. Compensatory responses to nephron deficiency: adaptive or maladaptive? *Nephrology* 2014;19(3):119–28. doi:10.1111/nep.12198.
 38. Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH. Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J Clin Invest* 1968;47:774–782. Doi 10.1172/JCI105772.
 39. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 1984;25(5):739–46. doi:10.1038/ki.1984.84.
 40. Celsi G, Larsson L, Aperia A. Proximal tubular reabsorption and Na-K-ATPase activity in remnant kidney of young rats. *Am J Physiol* 1986;251: F588–F593. doi:10.1152/ajprenal.1986.251.4.F588.
 41. Pollock CA, Bostrom TE, Dyne M, Gyory AZ, Field MJ. Tubular sodium handling and tubuloglomerular feedback in compensatory renal hypertrophy. *Pflug Arch* 1992;420(2): 159–66. doi:10.1007/bf00374985.
 42. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hyoertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76(2):612–9. doi: 10.1172/JCI112013.
 43. Nagata M, Schäfer K, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 1992;42(1):136–47. doi:10.1038/ki.1992.271.
 44. 44. Srivastava T, Alon US, Cudmore PA, Tarakji B, Kats A, Garola RE, Duncan RS, McCarthy AT, Sharma C, Johnson MI, Bonewald LF, Meanawy AE, Savin VJ, Sharma M. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E2, and prostanoid receptor EP2 in fluid flow shear stress-mediated injury in the solitary kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(12):F1323–F1333. doi:10.1152/ajprenal.00335.2014
 45. Srivastava T, Thiagarajan G, Alon US, Sharma R, El-Meanawy A, McCarthy ET, Savin VJ, Sharma M. Role of biomechanical forces in hyperfiltration-mediated glomerular injury in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol. Dial. Transplant* 2017;32(5):759–765. doi:10.1093/ndt/gfw430.
 46. Mallipattu SK, He JC. The podocyte as a direct target for treatment of glomerular disease? *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(1):F46–F51. Doi:10.1152/ajprenal.00184.2016.
 47. Srivastava T, Celsi GE, Sharma M, Dai H, McCarthy ET, Ruiz M, Cudmore PA, Alon US, Sharma R, Savin VA. Fluid flow shear stress over podocytes is increased in the solitary kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):65–72. doi:10.1093/ndt/gft387.
 48. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):76–87. doi:10.1038/nrneph.2014.216.
 49. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:193–202. doi: 10.1007/s00467-013-2494-8.
 50. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivello A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009;76(5):528–33. doi:10.1038/ki.2009.220.
 51. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in chinese adults with congenital solitary kidney. *Intern Med* 2010;49:2203–9. doi:10.2169/internalmedicine.49.3742.
 52. Xu Q., Wu H, Zhou L, Xie J, Zhang W, Yu H, Wang W, Qian Y, Zhang G, Qiao P, Tang Y, Chen X, Wang Z, Chen N. The clinical characteristics of Chinese patients with unilateral renal agenesis. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(6):792–8. doi:10.1007/s10157-019-01704-x.
 53. Marzuillo P, Guarino S, Grandone A, Di Somma A, Della Vecchia N, Esposito T, Macchini G, Marotta R, Apicella A, Diplomatico M, Rambaldi PF, Perrone L, Miraglia Del Giudice E, La Manna A, Polito C. Outcomes of a cohort of prenatally diagnosed and early enrolled patients with congenital solitary functioning kidney. *J Urol* 2017;198(5):1153–8. doi:10.1016/j.juro.2017.05.076.
 54. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360(5):459–469. doi:10.1056/NEJMoa0804883.
 55. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311(6):579–586. doi:10.1001/jama.2013.285141.
 56. Urisarri A, Gil M, Mandia N, Aldamiz-Echevarria L, Iria R, González-Lamuño D, Couce ML. Retrospective study to identify risk factors for chronic kidney disease in children with congenital solitary functioning kidney detected by neonatal renal ultrasound. *Medicine* 2018; 97(32):e11819. doi: 10.1097/MD.00000000000011819.
 57. Oh KY, Holznapel DE, Ameli JR, Sohaey R. Prenatal diagnosis of renal developmental anomalies associated with an empty renal fossa. *Ultrasound Q* 2010;26(4):233–240. doi:10.1097/RUQ.0b013e3181f573fd.
 58. Morin CE, Mcbee MP, Trout AT, Reddy PP, Dillman JR. Use of MR urography in pediatric patients. *Curr Urol Rep* 2018;19(11):93. doi:10.1007/s11934-018-0843-7.
 59. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol* 1984;42(3):467–469. doi:10.2214/ajr.142.3.467.
 60. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schlte-Wissermann H. Kidney size in childhood Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985;5(1):38–43.
 61. Abidari JM, Park KH, Kennedy WA, Shortliffe LD. Serial followup of the contralateral renal size in children with multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002;168:1821–1825. doi:10.1097/O1.ju.0000027230.09175.80.
 62. Zerlin JM, Blane CE. Sonographic assessment of renal length in children: a reappraisal. *Pediatr Radiol* 1994;24(2):101–6. doi:10.1007/BF02020164.
 63. Bueters RR, Van De Kar NC, Schreuder MF. Adult renal size is not a suitable marker for nephron numbers: an individual patient data meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2013;37(6):540–546. doi:10.1159/000355734.
 64. Groen In 't Woud S, Westland R, Feitz WFJ, Roeleveld N, van Wijk JAE, van de Zanden LFM, Schreuder MF. Clinical management of children with a congenital solitary functioning kidney. Overview and recommendations. *Eur Urol Open Sci* 2021, Fb3; 25:11–20. doi:10.1016/j.euro.2021.01.003.