

Factores asociados a sobrevida de fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga

Factors associated with the survival of fetuses with a prenatal diagnosis of megabladder

María Consuelo Sierralta Born^{a,c}, Karen Moncada Vidal^b, Jorge Rodríguez Herrera^a,
Daniela Cisternas Olgún^c, Francisco Ossandón Correa^a, Juan Guillermo Rodríguez Aris^c

^aUnidad de Urología Pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile

^bPrograma de Título Profesional de Especialista en Cirugía Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cCentro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 21 de diciembre de 2020; Aceptado: 27 de agosto de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El diagnóstico prenatal de megavejiga es una condición poco frecuente que se asocia a una alta mortalidad. Comprende un amplio espectro de patologías y grados de severidad, por lo que se han descrito distintos factores asociados a mayor mortalidad perinatal.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio pretende analizar y discutir los distintos factores asociados a mortalidad perinatal en una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico prenatal de megavejiga en un centro de referencia perinatal nacional.

Resumen

El hallazgo de megavejiga en una ecografía prenatal sugiere una obstrucción mecánica o funcional al vaciamiento vesical, condición infrecuente y habitualmente de mal pronóstico. **Objetivo:** determinar factores asociados a sobrevida en pacientes con diagnóstico prenatal de megavejiga. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga, entre los años 2003 y 2018 en Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), Universidad de Chile. Se analizaron variables prenatales y postnatales, diagnóstico etiológico, hipoplasia pulmonar, tratamiento médico quirúrgico, mortalidad, función renal y terapia de reemplazo renal. La variable principal analizada fue la sobrevida al año, y las variables secundarias fueron la función renal y los factores predictores de sobrevida. Se realizó un análisis univariado con Test de U Mann Whitney y Fisher, y se definió como estadísticamente significativo un $p < 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron 25 fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga. El 52% presentó oligohidroamnios y un 84% alteraciones renales. Se realizó vesicocentesis diagnóstica en 15 fetos, con instalación de shunt derivativo vesicoamniótico en 5 casos. Hubo 6 mortinatos (24%), y de los 19 nacidos vivos 9 fallecieron en el período neonatal precoz (36%) y uno a los 8 meses de edad

Palabras clave:

Vesicocentesis;
Shunt Vesicoamniótico;
Megavejiga Fetal;
Tracto Urinario;
Malformaciones Congénitas;
Evaluación Prenatal

de causa no nefrourológica. Nueve pacientes sobrevivieron al año de vida (36%), 2 pacientes sanos sin alteración nefrourológica y 7 pacientes presentaron patología nefrourológica. Dos pacientes evolucionaron con enfermedad renal crónica terminal. Sólo la presencia de hipoplasia pulmonar se relacionó con mayor mortalidad perinatal ($p < 0,05$) asociada en todos los casos a oligohidroamnios. El oligohidroamnios no fue un factor de mal pronóstico en esta serie. **Conclusiones:** El diagnóstico prenatal de megavejiga comprende un amplio espectro de patologías, desde condiciones con alta mortalidad perinatal a pacientes sanos con dilatación vesical transitoria sin patología nefrourológica. Se identificó como único factor asociado a mayor mortalidad la presencia de hipoplasia pulmonar.

Abstract

The presence of fetal megacystis in a renal ultrasound may suggest a mechanical or functional bladder outlet obstruction, an uncommon condition with a poor outcome. **Objective:** To determine prognostic factors in fetuses with prenatal diagnosis of megacystis. **Patients and Method:** Retrospective study carried out between 2003 and 2018 in the Orient Perinatal Reference Center (CERPO), University of Chile. Prenatal and postnatal data were analyzed, as well as etiology, pulmonary hypoplasia, medical and surgical treatment, mortality, renal function, and need for renal replacement therapy. The primary variable analyzed was survival at one year, and the secondary ones were renal function and predictors of survival. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U tests or Fisher test, and a $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** Twenty-five fetuses with prenatal diagnosis of megacystis were included. 52% of them presented oligohydramnios and 84% showed renal anomalies. Vesicocentesis was performed in 15 fetuses and vesicoamniotic shunt was performed in 5 cases. There were 6 intrauterine fetal deaths (24%) and, among the 19 live births, 9 died soon after birth (36%) and 1 died in the post-neonatal period due to a non-nephron-urological cause. Nine newborns survived by one year of age (36%), seven of them with associated nephron-urological anomaly, and two were healthy patients. Two patients developed chronic kidney disease. The presence of pulmonary hypoplasia was the only factor associated with increased perinatal mortality ($p < 0.05$) secondary to oligohydramnios in all cases. Oligohydramnios was not identified as a prognostic factor in this study. **Conclusions:** The prenatal diagnosis of megacystis comprises a wide spectrum of pathologies including conditions with a high perinatal mortality rate to healthy fetuses with transient enlarged bladder without nephron-urological pathology. The only factor associated with increased perinatal mortality was pulmonary hypoplasia.

Keywords:

Vesicocentesis;
Vesicoamniotic Shunt;
Fetal Megacystis;
Urinary Tract;
Congenital
Abnormalities;
Prenatal Care

Introducción

La vejiga urinaria es visible en la ecografía obstétrica a partir de la décima semana de edad gestacional (SEG), una vez que ha comenzado la producción de orina fetal, observándose una estructura pélvica ovalada anecogénica.¹ En el primer trimestre de embarazo, se define como megavejiga a la vejiga fetal que presenta un diámetro longitudinal vesical (DLV) mayor al 10% de la longitud craneocaudal o mayor a 7 mm^{2,3}. En el segundo y tercer trimestre, se define como una vejiga distendida con falla en el vaciamiento en un período de observación de al menos 45 minutos^{2,4}.

El hallazgo de megavejiga sugiere una obstrucción mecánica o funcional al vaciamiento vesical, la que puede ser parcial o completa⁴. La literatura internacional reporta una sobrevida de los fetos con megavejiga de aproximadamente un 46%, pero estas publicaciones excluyen a los embarazos en que se realiza una interrupción voluntaria de la gestación⁵. En relación a lo anterior, la sobrevida fetal global se desconoce, debido

a que estas casuísticas probablemente excluyen a los casos más severos o de peor pronóstico. Sin embargo, las publicaciones reportan una alta mortalidad, compromiso de la función renal y pulmonar fetal en fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga⁶⁻⁸. Asimismo, se ha descrito resolución espontánea prenatal de megavejiga en hasta un 8% de los embarazos^{4,9,10}, apoyando la hipótesis de una dilatación parafisiológica temporal de la vejiga fetal¹¹ en pacientes sanos. Por esta razón, se han analizado distintas variables en búsqueda de factores predictores de pronóstico³.

El objetivo de este estudio fue determinar factores asociados a sobrevida postnatal en pacientes con megavejiga.

Pacientes y Método

Estudio cohorte retrospectivo de mujeres embarazadas y fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga fetal, ingresadas a la base de datos del Centro de Refe-

rencia Perinatal Oriente (CERPO), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, entre el 1 de Abril del 2003 y el 31 de Diciembre del 2018.

Las gestantes fueron derivadas desde la atención primaria o de centros de derivación al CERPO. Una vez confirmado el diagnóstico, se ingresaron al CERPO, en donde el tutor legal firmó un consentimiento informado, aprobado por el comité de ética del Centro de Referencia de Salud Cordillera Oriente, que autoriza el uso de la información con fines de investigación. Se registraron datos demográficos, antecedentes personales y familiares, uso de alcohol, drogas, tabaco, fármacos, antecedentes de malformaciones congénitas personales y familiares, antecedentes mórbidos, antecedentes obstétricos, fórmula obstétrica, antecedentes de patologías de embarazos previos y del embarazo actual. Se registró fecha de última regla, edad gestacional al diagnóstico de ingreso a la unidad, y ecografías previas realizadas. En CERPO se realizó un manejo multidisciplinario, que incluyó ecografía morfológica, estudio genético, apoyo psicológico y estudios complementarios tales como ecocardiografía, neurosonografía y resonancia magnética según correspondiese.

Los procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos (amniocentesis, cordocentesis, vesicocentesis o instalación de shunt derivativo vesicoamniótico) se realizaron si correspondía, previa consejería y autorización mediante consentimiento informado. La vesi-

cocentesis diagnóstica se realizó en fetos con sospecha de obstrucción del tracto urinario inferior (*low urinary tract obstruction*, LUTO) sin otra anomalía congénita de alto riesgo vital, para una evaluación prenatal de la función renal que permitiera la selección de los pacientes que podrían beneficiarse de un *shunt* derivativo vesicoamniótico. Los marcadores de función renal fueron las medición de sodio, cloro, calcio, proteínas totales, B2-microglobulina y osmolaridad en la orina fetal. Al momento del parto, se registró el Apgar al 1 y 5 minutos, peso, sexo y evolución postnatal. En los mortinatos fallecidos previo al parto, se registró peso, edad gestacional y vía de parto. Se realizó seguimiento mediante encuesta telefónica registrando la evolución del recién nacido, intervención quirúrgica y sobrevida al 1 y 5 años de vida. En caso de fallecimiento, se registró la fecha de muerte y se clasificó en mortineonato precoz (dentro de los primeros 7 días de vida), mortineonato tardío (entre los 8 y 28 días de vida), mortalidad postneonatal (entre los 28 días y el año de vida).

La búsqueda de los pacientes en la base de datos CERPO, se realizó utilizando la palabra megavejiga, incluyendo fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga. Se excluyeron del estudio los pacientes sin seguimiento disponible al año de vida. El seguimiento postnatal se realizó en la Unidad de NefroUrología del Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM). Se analizaron las siguientes variables postnatales: diagnóstico etiológico, presencia de hipoplasia pulmonar, tratamiento médico quirúrgico, mortalidad, función renal mediante cálculo de tasa de filtración glomerular (TFG) por fórmula de Schwartz, y necesidad de terapia de reemplazo renal. La variable principal analizada fue la sobrevida al año, y las variables secundarias fueron la función renal y los factores predictores de sobrevida al año de vida.

Se realizó un análisis estadístico con el software STATA versión 12.1 para determinar medidas de tendencia central y de frecuencia, Test de U Mann Whitney para variables continuas y Test de Fisher para las variables nominales. Se realizó un gráfico de sobrevida con una curva de Kaplan Meier. Se definió como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$, con un intervalo de confianza de 95%.

Resultados

El total de pacientes ingresadas a CERPO entre el 1 de Abril del 2003 y el 31 de Diciembre del 2018 fue de 2328, de ellas 27 tuvieron diagnóstico prenatal de megavejiga (1,2%), 2 pacientes fueron excluidas por ausencia de seguimiento postnatal al año.

Se incluyeron 25 fetos con diagnóstico prenatal de megavejiga con sus hallazgos ecográficos prenatales y estudio genético (tabla 1). La edad gestacional (EG)

Tabla 1. Caracterización de pacientes según hallazgos ecográficos prenatales y estudio genético

Características Prenatales	Fetos con megavejiga (25)
Sexo (%)	17 masculino (68) 5 femenino (20) 3 indeterminado (12)
Edad gestacional mediana al diagnóstico (RIQ)	16+2 SEG (11+3 SEG)
Diámetro longitudinal vesical mayor, mediana (RIQ)*	53,5 mm (20 mm)
Oligohidroamnios al diagnóstico (%)	7 (28)
Oligohidroamnios durante embarazo (%)	13 (52)
Edad gestacional de inicio del oligohidroamnios	17+6 SEG (5+3 SEG)
Anhidramnios (%)	6 (24)
Alteraciones renales (%)	21 (84)
Aneuploidías (%)	4 (31) 13 pacientes con estudio genético
Malformaciones extrarrenales asociadas (%)	14 (56)
Signo de cerrojo (%)	6 (24)
Ascitis fetal (%)	7 (28)
Signos de hipoplasia pulmonar prenatal (%)	4 (16)

RIQ: rango intercuartil. * El diámetro longitudinal vesical fue obtenido durante el segundo o tercer trimestre de gestación en todos los pacientes.

mediana al diagnóstico fue de 16+2 semanas y en el 68% (17/25) el diagnóstico se realizó previo a su derivación al CERPO. El 56% de los pacientes (14/25) se diagnosticaron antes de las 18 SEG (megavejiga temprana) y 44% restante (11/25) después de las 18 SEG (megavejiga tardía). Seis fetos fueron diagnosticados durante el primer trimestre del embarazo y de estos 5/6 pacientes tenían un DLV mayor a 12 mm (rango 12 a 29 mm, promedio 23 mm).

El 52% (13/25) de los casos presentó oligohidroamnios (OHA) durante la evolución del embarazo y el 85% (11/13) de estos antes de las 26 semanas. Sólo 2 pacientes con OHA antes de las 26 semanas tuvieron sobrevida al año.

Durante la gestación, el 84% de los pacientes (21/25) presentaron alteraciones renales ecográficas: hidronefrosis o hidroureteronefrosis (16/25), displasia renal (6/25), riñón en herradura (1/25), atrofia renal (1/25) y riñón multiquístico (1/25).

Se realizó vesicocentesis y análisis de orina fetal en 56% de los pacientes (14/25) y amnioinfusión en 2/25 casos. Se realizó estudio genético por sospecha de aneuploidía en el 52% de los casos (13/25), de estos 4 pacientes presentaron aneuploidía (1 trisomía 13 y 3 trisomía 18).

Se instaló un shunt derivativo vesicoamniótico (SVA) en 5 pacientes con OHA. En 4/5 pacientes se revertió la megavejiga y todos presentaron una mejoría inicial del líquido amniótico. Posteriormente, 2/5 fetos evolucionaron con OHA y anhidramnios. En este grupo el resultado perinatal fue 1/5 mortinato, 2/5 mortineonatos y 2/5 vivos al año con síndrome de Prune

Belly. Las complicaciones asociadas a SVA fueron 1/5 obstrucción y 1/5 desplazamiento del SVA.

En 20% (5/25) de los pacientes hubo una resolución espontánea de la megavejiga, sin embargo, 2 casos persistieron con OHA. La resolución espontánea de la megavejiga fue antes de las 23 semanas en 3 pacientes, de estos 2/3 sobrevivieron al año. Por otra parte, en 2 pacientes la megavejiga se resolvió después de las 23 semanas, de estos ambos fueron mortineonatos.

El resultado perinatal global fue: 24% (6/25) mortinato, 36% (9/25) mortineonato precoz, 4% (1/25) muerte post neonatal y 36% (9/25) vivo al año. De los 19 pacientes nacidos vivos, los mortineonatos precoces (9/19) tenían una significativa menor edad gestacional al nacer en comparación con los pacientes que sobrevivieron el período neonatal (10/19) (promedio 33 SEG (30-37 SEG) vs 37 SEG (34-40 SEG) respectivamente, $p = 0,0049$). Siete pacientes nacidos vivos presentaron hipoplasia pulmonar al nacer y de estos 6 fueron mortineonatos precoces.

En el período post neonatal, un paciente falleció a los 8 meses secundario a otras patologías con un síndrome polimalformativo asociado a una alteración urológica aislada (hidronefrosis izquierda de 13 mm) y función renal normal, y 9 pacientes sobrevivieron al año de vida (36%).

Al comparar distintas variables prenatales, el análisis de orina fetal y la presencia de hipoplasia pulmonar en el grupo de pacientes mortinatos y mortineonatos versus pacientes vivos al año (tabla 2), sólo la presencia de hipoplasia pulmonar al nacer se relacionó con mayor mortalidad neonatal ($p = 0,025$). El análisis de

Tabla 2. Comparación de variables prenatales y presencia de hipoplasia pulmonar al nacer entre pacientes mortinatos-mortineonatos y pacientes vivos al año

Variable	Mortinato y Mortineonato (15)	Vivo al año (9)	p
Sexo femenino	2 (17%)	2 (22%)	0,586
EG al diagnóstico	16+6 SEG (12-27)	24+4 SEG (9-38)	0,1523
OHA	10 (67%)	3 (33%)	0,122
EG inicio OHA	18+5 SEG (12-30)	24+1 SEG (17-35)	0,3105
Anhidramnios	5 (33%)	1 (11%)	0,238
Alteraciones renales	13 (87%)	7 (78%)	0,486
Aneuploidía	4 (50%) 8 pacientes estudiados	0 (0%) 5 pacientes estudiados	0,098
Tamaño de megavejiga	57 mm (12-118 mm)	62 mm (42-120 mm)	0,7466
Malformaciones asociadas	9 (60%)	4 (44%)	0,375
Signo de cerrojo	4 (27%)	2 (22%)	0,603
Ascitis fetal	5 (33%)	2 (22%)	0,461
Hipoplasia pulmonar prenatal	4 (27%)	0 (0%)	0,128
Vesicocentesis	9 (60%)	5 (56%)	0,582
Shunt VA	3 (20%)	2 (22%)	0,640
Hipoplasia pulmonar en RNV	6 (67%)	1 (11%)	0,025

EG: Edad Gestacional. OHA: Oligohidroamnios.

Tabla 3. Mortalidad de pacientes con megavejiga prenatal según grupo etiológico

Grupo etiológico según mortalidad	Mortinatalidad (6)	Mortalidad neonatal precoz (9)	Mortalidad infantil post neonatal (1)	Vivos al año (9)
LUTO (9)	1 LUTO	2 Sd de Prune Belly 1 LUTO	0	3 Sd de Prune Belly 2 LUTO
VUP y atresia uretral				
Megavejiga compleja (11)	2 Trisomía 18 1 Trisomía 13	4 Sd Polimalformativo* 1 Trisomía 18 1 Teratoma sacrococcígeo con hidrops fetal	1 Sd Polimalformativo	1 Sd polimalformativo**
Asociado a síndromes, aneuploidías o malformaciones múltiples				
Vía urinaria sana o alteración urológica aislada (3)	0	0	0	2 Sanos 1 Megauréter obstructivo refluente izquierdo
Indeterminado (2)	2 Indeterminados	0	0	0

*Asociado a Sd Potter en 2 casos y a Sd regresión caudal en 1 caso. **Asociado a Sd de Prune Belly y malformación anorrectal. VUP: Valvas de Uretra Posterior. LUTO: Low Urinary Tract Obstruction.

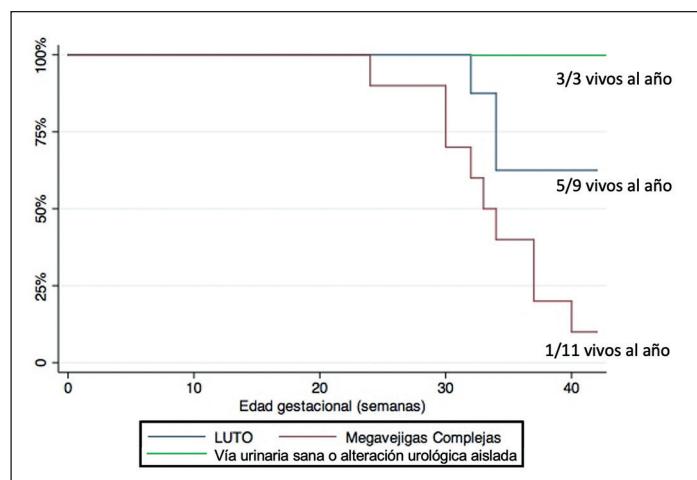


Figura 1. Sobrevida de pacientes con diagnóstico prenatal de megavejiga en relación con la etiología. LUTO: Low Urinary Tract Obstruction.

orina fetal se realizó sólo en 14 pacientes donde se midieron marcadores de función renal. Se consideraron como valores de referencia normal un sodio < 100 mmol/L, cloro < 90 mmol/L, calcio < 8 mg/dL, proteínas totales < 20 mg/dL, B2-microglobulina < 4 mg/L y osmolaridad < 200 mg/L en orina fetal, que sugieren una función renal fetal conservada. Sin embargo, estos parámetros se encontraron fuera del rango normal en la mayoría de los pacientes al momento de la vesico-centesis, sin mostrar diferencias significativas entre el grupo de pacientes mortinatos-mortineonatos y pacientes vivos al año.

Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según etiología de su megavejiga: LUTO, megavejiga compleja (aquella asociada a síndromes, aneuploidías o malformaciones múltiples) y alteración urológica aislada o vía urinaria sana (tabla 3). Los pacientes con megavejiga

compleja presentaron la peor sobrevida al año (9%), en comparación con los pacientes con LUTO aislado (56%) y alteración urológica aislada o vía urinaria sana (100%) (figura 1).

El seguimiento postnatal de los 9 pacientes vivos al año fue en promedio 6 años (rango 1 a 16 años). La función renal al año de vida fue normal en 2/2 pacientes que no tenían patología nefrourológica y en 3/7 pacientes con patología nefrourológica postnatal. Los restantes 4 pacientes con patología nefrourológica postnatal presentaban una TFG promedio de 43 ml/min (rango 15-72 ml/min) al año de vida. Los pacientes con patología nefrourológica presentaron una creatininemia nadir (menor registrada en el primer año de vida) en promedio de 0,65 mg/dL (rango 0,27 a 1,72), obteniendo los mayores valores de creatininemia nadir los 2 pacientes que presentaron enfermedad renal crónica terminal durante el seguimiento (0,77 y 1,72 mg/dL). Estos últimos, con diagnóstico postnatal de síndrome de Prune Belly y valvas de uretra posterior (VUP), requirieron terapia de reemplazo renal a los 28 y 6 meses de edad respectivamente y fueron trasplantados posteriormente. Los 5 pacientes restantes con patología nefrourológica presentaron una TFG promedio de 103 ml/minuto (79-132) al final del seguimiento promedio de 6 años (rango 14 meses a 10 años).

Discusión

La prevalencia de megavejiga en la ecografía prenatal se ha reportado entre un 0,06 a 0,4% de los embarazos^{3,12} y en un 0,38% de los RNV (46 en 12.000 nacimientos)². La etiología se relaciona con la edad gestacional y la principal causa de megavejiga a cualquier edad gestacional es LUTO. Sin embargo, puede estar relacionada con muchas otras condiciones, incluyendo

condiciones complejas de mal pronóstico tales como síndrome de Prune Belly, síndrome de Berdon, megalooretra y anomalías cloacales con estenosis del componente uretral, pero también con alteraciones aisladas de buen pronóstico^{4,13-15}. Recientemente, un estudio multicéntrico holandés, encontró que un tercio de los pacientes con megavejiga presentaron anomalías complejas o alteraciones cromosómicas asociadas, siendo la anomalía compleja más frecuente la malformación anorrectal (8% de los casos)¹⁵. Lo anterior concuerda con los resultados de este estudio, donde el 44% de los pacientes presentó una megavejiga compleja asociado a aneuploidías y malformaciones múltiples que incluyen la malformación anorrectal y síndrome de regresión caudal, con sobrevida al año de sólo uno de estos pacientes (9%). Los pacientes con LUTO aislado (no asociado a síndromes malformativos o aneuploidías) presentaron una mejor sobrevida al año (56%) pero en nuestro estudio, como centro de derivación perinatal sólo correspondió al 36% de los casos.

La presencia de aneuploidía se ha estimado aproximadamente en un 15% de los pacientes con megavejiga, entre las que destaca la trisomía 18, 13 y 21^{9,12} lo que se asocia a un mal pronóstico perinatal. Entre las 11 y 14 semanas, se recomienda realizar estudio genético en fetos con megavejigas, especialmente entre 7 y 15 mm de DLV, debido a que la mayoría de las alteraciones cromosómicas se presentan en este grupo.^{10,16} En esta serie, el estudio de cariotipo prenatal se realizó sólo en el 52% de los pacientes, todos después de las 14 SEG, 4 presentaron aneuploidías (1 trisomía 13 y 3 trisomía 18), lo cual puede estar subestimado por el alto número de mortinatos y mortineonatos en el grupo sin estudio genético (58%) y con malformaciones asociadas en esta serie (56%). Por lo anterior, recomendamos el estudio genético en pacientes con megavejigas en el primer trimestre del embarazo y en aquellas con otras malformaciones asociadas o sospechosas de aneuploidía (megavejigas complejas).

La magnitud de la megavejiga se ha relacionado con una mayor mortalidad, especialmente un DLV mayor a 15 mm en el primer trimestre del embarazo.³ En este estudio, en sólo 6 pacientes se midió el DLV en el primer trimestre del embarazo, probablemente por la derivación tardía, y todos excepto un caso presentaron DLV mayor a 15 mm. La edad gestacional influye en el DLV y los valores descritos en la tabla 1 son el valor promedio mayor medido en todos los casos durante el segundo o tercer trimestre de gestación. En este estudio el DLV medido en segundo y tercer trimestre no se asoció a una mayor mortalidad perinatal como se ha descrito en mediciones en el primer trimestre.

En el período prenatal, en fetos con DLV 8-12 mm en el primer trimestre, se ha descrito hasta un 80% de resolución espontánea de la megavejiga^{4,9,10}. Un meta-

análisis reciente, mostró una resolución espontánea del 40% de las megavejigas en los fetos con diagnóstico antes de las 18 semanas¹². Estos datos apoyan la hipótesis de una dilatación parafisiológica temporal de la vejiga fetal¹¹, probablemente secundaria a la ausencia de inervación autonómica de la vejiga, dado que las fibras musculares lisas aparecen sólo después de las 13 semanas de gestación.¹⁷ En nuestra serie, los pacientes con diagnóstico de megavejiga en el primer trimestre presentaron un DLV mayor a 12 mm y no se observó resolución espontánea. En 5 pacientes con diagnóstico de megavejiga a partir del segundo trimestre, se observó resolución espontánea, sin embargo, en todos ellos se confirmó la presencia de LUTO o megavejiga compleja. Recientemente, Fontanella et al publicó una serie en que todos los casos con resolución espontánea antes de las 23 semanas de gestación fueron de buen pronóstico sin secuela urológica mayor¹⁷. En nuestra serie, 3 pacientes presentaron resolución espontánea antes de las 23 semanas, sin embargo, todos desarrollaron secuelas urológicas mayores.

En fetos con megavejiga, la presencia de OHA confiere un mal pronóstico por la hipoplasia pulmonar asociada⁹, debido a que el desarrollo pulmonar depende de un adecuado volumen de líquido amniótico.^{11,18} Un meta-análisis y un estudio multicéntrico reciente, determinaron que a una menor edad gestacional de inicio del OHA los resultados fetales, en términos de sobrevida fetal y neonatal, son peores^{12,15}. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes presentaron OHA durante la evolución del embarazo, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad gestacional de inicio del OHA ni la presencia de OHA o de anhidramnios en relación con la sobrevida. No obstante, la presencia de la asociación OHA-hipoplasia pulmonar al nacer se asoció a una mayor mortalidad neonatal ($p = 0,025$). Estos resultados pueden parecer discordantes, sin embargo, se debe considerar que de los 12 pacientes sin OHA prenatal 4 presentaron aneuploidía (Trisomía 13 y 18) de mal pronóstico perinatal resultando en 3 mortinatos y un recién nacido que fallece en atención inmediata post parto. En cambio, en ninguno de los 13 pacientes con OHA prenatal se pesquisó aneuploidía ni malformaciones de alto riesgo vital.

Otros factores asociados a mal pronóstico de la función renal, son riñones con parénquima de espesor disminuido y la presencia de quistes renales. Los cambios histopatológicos renales precoces se asocian a un mayor compromiso del desarrollo renal posterior.^{2,13} En nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes presentó alteraciones renales prenatales, la más frecuente fue la dilatación del tracto urinario superior (64%) y la displasia renal (24%). El signo del cerrojo, componente de la triada clásica de LUTO en el diagnóstico

prenatal, se observó sólo en 6 pacientes, de los cuales sólo uno presentó VUP, concordante con un estudio previo que ha descrito a este signo como mal predictor de VUP.¹⁹

En pacientes con LUTO, el análisis de la orina fetal a través de una vesicocentesis permite una mejor evaluación prenatal de la función renal y una mejor selección de los fetos que podrían beneficiarse de intervenciones fetales^{20,21}. En esta serie, sólo en un 56% de los pacientes se estudió la función renal prenatal y no fue posible determinar si estos marcadores se asociaban a un peor pronóstico en términos de sobrevida. Una revisión sistemática reciente basada en estudios con pocos pacientes y cortes variables para los distintos marcadores, concluyó que el análisis de ninguno de los marcadores en orina fetal tenía un valor clínicamente significativo en predecir la función renal postnatal²². Sin embargo, hay autores que sugieren implementar estos marcadores urinarios fetales con niveles de corte según edad gestacional para mejorar la consejería a los padres, considerando que en muchos países los padres pueden optar por la interrupción voluntaria del embarazo²³.

La terapia intrauterina no estaría indicada en el feto que presenta otra anomalía congénita de alto riesgo vital. Por esta razón, es esencial una adecuada evaluación ecográfica del feto con megavejiga y su estudio genético ante la sospecha de aneuploidía. La amnioinfusión está recomendada en casos en que se vea limitada la evaluación ecográfica por el OHA²⁴. En este estudio, se realizó en dos pacientes; uno con anhidramnios y riñones multiquísticos bilaterales que falleció durante las primeras horas de vida por hipoplasia pulmonar y otro con OHA y síndrome Prune Belly postnatal con sobrevida al año de vida.

Se han descrito diversas terapias prenatales con el objetivo de mejorar la sobrevida neonatal y prevenir la insuficiencia renal en fetos con megavejiga. Entre ellas, el SVA es una alternativa de tratamiento que ha demostrado mejorar la sobrevida fetal en estos pacientes, pero no así el pronóstico renal futuro²⁵. Hay consenso respecto a que los candidatos más adecuados para SVA son pacientes con cariotipo normal, ausencia de otras anomalías congénitas, presencia de OHA y análisis de orina favorable¹⁰. En nuestra serie, la instalación de un SVA se asoció a mejoría del OHA y resolución de la megavejiga en la mayoría de ellos. No obstante, no estuvo exento de complicaciones incluyendo la recurrencia del OHA, obstrucción y desplazamiento del SVA.

En esta serie, la sobrevida al año de vida fue de un 36%, principalmente relacionado a una alta tasa de mortalidad prenatal y neonatal precoz asociado a hipoplasia pulmonar. Sin embargo, se debe considerar la prematuridad como un factor asociado importante en

la mortalidad, los mortineonatos preoces tenían una significativa menor edad gestacional al nacer que los que sobrevivieron el período neonatal.

La etiología más frecuente de los pacientes con sobrevida al año fue LUTO, mayoritariamente síndrome de Prune Belly. Excluyendo a dos pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal en los primeros años de vida, el resto de los pacientes con sobrevida al año presentaron una buena función renal al final del seguimiento.

La sobrevida de los pacientes con megavejiga en este estudio parece estar fuertemente determinada por el grupo etiológico de su megavejiga. Los pacientes con megavejiga compleja presentaron la peor sobrevida al año (9%) con mayor mortalidad neonatal precoz, en comparación con los pacientes con LUTO aislado (sobrevida al año 56%). Todos los casos con alteración urológica aislada o con vía urinaria sana en el postnatal sobrevivieron al año y presentaron una buena función renal al final del seguimiento.

Las limitaciones de este estudio comprenden el número reducido de pacientes en la serie, secundario a la baja frecuencia de esta condición en un centro de referencia perinatal, y su carácter retrospectivo. No obstante, es la primera serie nacional reportada sobre esta condición, que contribuirá a mejorar el conocimiento local de esta patología nefrourológica poco frecuente y permitirá realizar un diagnóstico más preciso, brindar una consejería más completa y ofrecer las mejores alternativas terapéuticas a nuestros pacientes.

Conclusiones

El diagnóstico prenatal de megavejiga comprende un amplio espectro de patologías, desde condiciones con alta mortalidad a pacientes sanos con dilatación vesical transitoria. La mortalidad al año de vida en nuestra serie alcanzó un 64% y la presencia de hipoplasia pulmonar al nacer se asoció con mayor mortalidad perinatal.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. McHugo J, Whittle M. Enlarged fetal bladders: aetiology, management and outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21:958-63.
2. Fievet L, Faure A, Coze S, et al. Fetal Megacystis: Etiologies, Management, and Outcome According to the Trimester. *Urology.* 2014;84:185-190.
3. Ruano R, Yoshisaki C, Salustiano E, Giron A, Srougi M, Zugaib M. Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:696-701.
4. Pellegrino M, Visconti D, Catania V, et al. Prenatal detection of megacystis: not always an adverse prognostic factor. Experience in 25 consecutive cases in a tertiary referral center, with complete neonatal outcome and follow-up. *J Pediatr Urol.* 2017;48:6:1-10.
5. Lee J, Kimber C, Shekleton P, Cheng W. Prognostic factors of severe foetal megacystis. *ANZ J Surg.* 2011;81:552-5.
6. Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:402-6.
7. Jouannic J-M, Hyett JA, Pandya PP, Gulbis B, Rodeck CH, Jauniaux E. Perinatal outcome in fetuses with megacystis in the first half of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003;23:340-4.
8. Maizels M, Alpert SA, Houston JT, Sabbagh RE, Parilla BV, MacGregor SN. Fetal bladder sagittal length: a simple monitor to assess normal and enlarged fetal bladder size and forecast clinical outcome. *J Urol.* 2004;172:1995-9.
9. Taghavi K, Sharpe C, Stringer M. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2017;13:7-15.
10. Sebire N, Von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders R, Nicolaides K. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:387-90.
11. Cuckow PM, Nyirady P, Winyard PJ. Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat Diagn.* 2001;21:908-916.
12. Chen L, Guan J, Gu H, Zhang M. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;233:120-126.
13. Stadié R, Strizek B, Gottschalk I, Geipel A, Gembruch U, Berg C. Intrauterine vesicoamniotic shunting for fetal megacystis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294:1175-1182.
14. Wymer K, Anderson B, Wilkens A, Gundeti M. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: Case series and updated review of the literature with an emphasis on urologic management. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1565-1573.
15. Fontanella F, Maggio L, Verheij JBG, et al. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:779-787.
16. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:338-341.
17. Newman J, Antonakopoulos GN. The fine structure of the human fetal urinary bladder: development and maturation. *J Anat.* 1989;166:135-150.
18. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;40:280-289.
19. Bernardes LS, Aksnes G, Saada J, et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:419-423.
20. Wu S. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction. *Clin Perinatol.* 2009;36:377-390.
21. Clayton D, Brock J. Lower Urinary Tract Obstruction in the Fetus and Neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41:643-59.
22. Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD, Khan KS. Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* 2007;27:900-911.
23. Tschannen R, Gobet R, Wisser J. Prenatal Megacystis - Is Prediction of Outcome and Renal Function Possible? *Ultraschall Med.* 2018;39:407-412.
24. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* 2011;31:667-674.
25. Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:1496-1506.