

Curso 2011/12  
**CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/5**  
I.S.B.N.: 978-84-15287-96-4

**LUIS ANTÓN HERNÁNDEZ**

**Estudio longitudinal de la función renal  
en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral**

**Directores**

**VÍCTOR MANUEL GARCÍA NIETO  
EDUARDO DOMÉNECH MARTÍNEZ**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS**  
**Serie Tesis Doctorales**

**“Ningún otro sistema u órganos del cuerpo humano nos da tanta información diagnóstica a través de su excreción como el sistema urinario”.**

Hipócrates

### **Agradecimientos:**

A mis padres, ya fallecidos, Ricardo y M<sup>a</sup> Luisa que se empeñaron en que los cuatro hermanos estudiáramos en un momento en que el esfuerzo familiar era grande.

A mi hermano Ricardo, que tampoco está con nosotros, pero sé que hubiera celebrado como propio este trabajo, a mis hermanas Sagrario y Manolita por las horas que me dedicaron en mi infancia y el cariño y complicidad que nos une.

A Carmen, compañera, amiga y esposa, que ha compartido y sufrido con amor todos los momentos de estudio y trabajo desde el principio de mi carrera.

A mis hijos Luí e Irene, por todas las alegrías diarias que nos dan desde que comparten nuestra vida.

A mis suegros Julio y Basilisa, que se han portado como unos segundos padres conmigo y como unos abuelos inmejorables.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario N<sup>ta</sup> Sr<sup>a</sup> de Candelaria.

A mis amigos, que me han animado a seguir en el empeño.

A José de la Riva Bayo, amigo, compadre, familia, que me ha dado su colaboración desinteresada y su tiempo para la edición, presentación y grafismo de este texto.

A mis directores de Tesis, Eduardo Doménech y Victor G. Nieto, de los que me honro de su amistad, saber hacer y seriedad en el trabajo. Con Victor, además de compartir y comentar los niños con problemas nefro-urológicos desde hace muchos años, disfruto de su gran amistad, admiro su capacidad de dirección y trabajo y le debo las muchas horas que le he robado y la manera fraternal en que me ha ayudado en este cometido.

A los niños recogidos en el estudio y a todos los demás que nos hacen seguir trabajando con sus sonrisas, abrazos o un beso volado.

## INDICE

### INTRODUCCIÓN

	Pág.
<b>1. GENERALIDADES</b>	
1.1. Apuntes históricos.....	23
1.2. Embriología.....	26
1.3. Anatomía funcional de la unión vesicoureteral.....	31
1.4. Inervación vesical.....	36
1.5. Reflujo vesicoureteral. Definición y su relación con las infecciones urinarias.....	39
1.6. Incidencia de reflujo vesicoureteral.....	41
1.7. Demografía. Factores genéticos.....	43
<b>2. PATOGÉNESIS DEL REFLUJO VESICoureTERAL</b>	
2.1. Pato­gé­ne­sis de las infecciones urinarias.....	45
2.2. Las vías de infección.....	45
2.3. Los factores bacterianos.....	46
2.4. Los factores del huésped.....	47
2.5. Otros factores predisponentes.....	50
2.6. Cicatrices renales.....	50
2.7. Displasia renal.....	54
2.8. Insuficiencia renal crónica: Esclerosis segmentaria y focal.....	55
2.9. Ultraestructura de la unión vesicoureteral.....	57
<b>3. REFLUJO VESICoureTERAL Y FUNCIÓN RENAL</b>	
3.1. Defecto de la capacidad de concentración urinaria .....	61
3.2. Microalbuminuria.....	61
3.3. N-acetil-β-glucosaminidasa.....	63
<b>4. TRATAMIENTO DEL REFLUJO VESICoureTERAL</b>	
4.1. Tratamiento médico.....	63
4.2. Tratamiento quirúrgico.....	64
4.3. Tratamiento endoscópico.....	70
4.4. Tratamiento por cirugía mínimamente invasiva.....	75



Pág.

**OBJETIVOS**

<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	77
1. Pacientes.....	77
2. Criterios diagnósticos.....	77
3. Parámetros de recogida.....	77
4. Técnicas de laboratorio.....	81
5. Métodos estadísticos.....	81

**RESULTADOS**

<b>1. DATOS GENERALES AL INICIO, UNA VEZ REALIZADO EL DIAGNÓSTICO</b>	
1.1. Infecciones urinarias.....	83
1.2. Lateralidad y grados de reflujo vesicoureteral.....	85
1.3. Hallazgos ecográficos.....	86
1.4. Hallazgos detectados en la gammagrafía renal.....	87
1.5. Determinación de la función renal.....	87
1.6. Función renal en función del grado e intensidad del reflujo vesicoureteral.....	89
1.7. Relación de los resultados obtenidos en la gammagrafía renal con los distintos parámetros estudiados al inicio del seguimiento.....	91
1.8. Correlaciones entre los parámetros destinados a estudiar la función renal .....	92
<b>2. DATOS GENERALES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO</b>	
2.1. Edad.....	94
2.2. Hallazgos ecográficos.....	94
2.3. Hallazgos gammagráficos.....	95
2.4. Evolución de la función renal.....	95
2.5. Función renal en función del grado e intensidad del RVU.....	97
2.6. Relación de los resultados obtenidos en la gammagrafía renal con los distintos parámetros estudiados al final del seguimiento.....	99
2.7. Correlaciones entre los parámetros estudiados para investigar la función renal .....	102

Pág.

### **3. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL INICIALES Y FINALES**

3.1. Parámetros de función renal cuantitativos.....	104
3.2. Parámetros de función renal cualitativos.....	105

### **4. ESTUDIO DE DISTINTAS VARIABLES EN LOS PACIENTES DISTRIBUIDOS SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO**

4.1. Tipo de tratamiento.....	106
4.2. Edad al diagnóstico y en el momento de la curación.....	106
4.3. Hallazgos ecográficos.....	107
4.4. Grados de RVU en el estudio inicial en relación a los distintos tratamientos realizados.....	108
4.5. Parámetros cuantitativos que estudian la función renal determinados al inicio, relacionados con los distintos tratamientos.....	109
4.6. Función renal cuantitativa en el estudio inicial, relacionado con los distintos tratamientos.....	110
4.7. Edad de curación.....	111
4.8. Hallazgos ecográficos al final del periodo de seguimiento.....	111
4.9. Hallazgos gammagráficos al final del periodo de seguimiento.....	112
4.10. Parámetros cuantitativos que estudian la función renal determinados al final relacionados con los distintos tratamientos.....	113
4.11. Función renal cualitativa en el estudio final relacionado con los distintos tratamientos.....	114

<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>117</b>
-----------------------	------------

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>127</b>
--------------------------	------------

<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>129</b>
--------------------------	------------

**ABREVIATURAS:**

A-II:	Angiotensina II
CAKUT:	Congenital anomalies of the kidney and urinary tract
COX-2:	Enzima ciclooxigenasa-2
DMSA:	Ácido dimetilmercaptosuccínico
DS:	Desviación estándar
Dx/AH:	Dextranómero/ácido hialurónico copolímero
ECA:	Enzima convertidor de la angiotensina
ECM:	Matriz extracelular
FNT:	Factor de necrosis tumoral
GFR:	Función glomerular
IBCs:	Nichos bacterianos intracelulares.
IGF-1:	Factor de crecimiento-1 similar a la insulina
IL:	Interleuquina
IRC:	Insuficiencia renal crónica
ITU:	Infección del tracto urinario
MAU:	Microalbuminuria
MMP-1:	Metaloproteinasa -1
MMPs:	Metaloproteinasas
MRHA:	Hemaglutinación resistente a manosa
MSHA:	Hemaglutinación sensible a manosa
NAG:	N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa
NGF:	Factor de crecimiento nervioso
NOS:	Óxido nítrico sintetasa
PCr:	Creatinina plasmática
PNF:	Pielonefritis
PTFE:	Politetrafluoroetileno
RVU:	Reflujo vesicoureteral
TLR4:	Toll-like receptor 4
TGF $\beta$ 1:	Factor de transformación del crecimiento
UCr:	Creatinina urinaria
Uosm:	Concentración urinaria
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial-vascular

## INTRODUCCIÓN

### 1. GENERALIDADES

#### 1.1. Apuntes históricos

Dado que el tracto urinario inferior es aséptico en condiciones normales las preguntas básicas que debemos hacernos acerca de los procesos inflamatorios serán:

1. - “¿Cuales son las bacterias causantes de las infecciones urinarias?”.
2. - “¿Como acceden al tracto urinario?”.
3. - “¿Por qué a veces esas bacterias causan infección y otras no?”. (E.L. Keyes 1926)<sup>1</sup>

Estas preguntas se hicieron antes de que se reconociera la asociación de reflujo vesicoureteral (RVU) e infección urinaria. A pesar de su aparente simplicidad recoge la duda que aún hoy en día mantiene la perplejidad acerca de la etiología de la pielonefritis.

Galeno (siglo II d. C.), observó la competencia de la unión ureterovesical en las vejigas disecadas del perro llenas a máxima capacidad a través de la uretra y la oblicuidad de los uréteres en su unión con la vejiga<sup>2</sup>.

Leonardo da Vinci en el siglo XV dibujó un posible tracto urinario anormal en asociación con RVU<sup>3</sup>.

Pozzi S<sup>4</sup>, en 1893, observo RVU por primera vez en un hombre al notar flujo urinario desde el uréter distal al practicar una nefrectomía.

Sampson<sup>5</sup>, en 1903, observó que la normal oblicuidad del uréter a través de la vejiga, previene el reflujo y que en un paciente en el que se hizo anastomosis término-lateral, ocurrió RVU. Sugirió también que en los casos que había RVU, éste, podía ser causante de infección renal.

El trabajo de Sampson fue revisado por Young<sup>6</sup>, el cual había llegado a una similar conclusión en 1898 en referencia al uréter normal y que en pacientes que tenían una unión ureterovesical normal, no había RVU, incluso cuando la vejiga era distendida inyectando líquido forzosamente a través de un catéter.

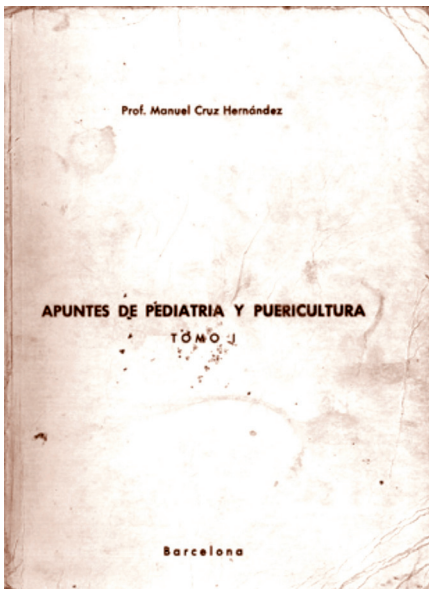
Tras estos trabajos no se pudo sacar conclusiones acerca de sí el RVU era normal o no, ni tampoco sus implicaciones clínicas, a pesar de que Gruber<sup>7</sup>, en 1929, definió las relaciones anatómicas de la unión vesicoureteral y notó que la incidencia de RVU variaba con la longitud del uréter intravesical y del desarrollo de la musculatura del trígono. No obstante, Kretschmer<sup>8</sup>, en 1916, encontró que el RVU estaba presente en un número de mamíferos y se consideró normal.

Jeffs y Allen<sup>9</sup>, en 1962, fueron capaces de producir RVU sin la manipulación directa de la unión vesicoureteral al producir pielonefritis aguda por la introducción de bacterias por nefrostomía, por lo que sugirieron que el RVU podía ser causado por pielonefritis y bacteriuria en ausencia de patología en la uretra o vejiga. Casi al mismo tiempo, Tanagho<sup>10</sup>, en 1965, creó reflujo por la incisión del trígono distal al orificio ureteral, debilitando así la pared posterior del uréter.

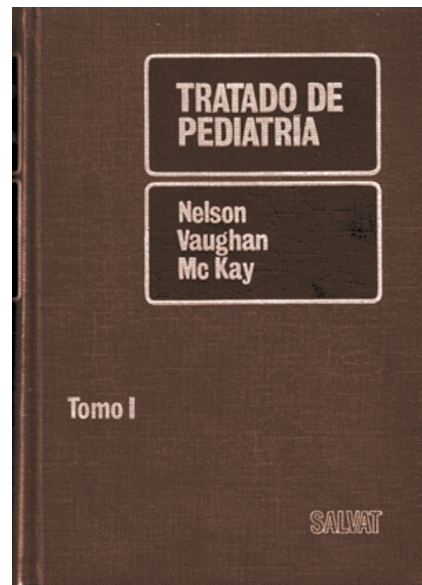
Pero esta teoría de la función ureteral por la fijación del trígono fue refutada por Hannan y Stephens en 1973<sup>11</sup>, al seccionar en perros el trígono encontraron reflujo vesicoureteral en un solo animal de la serie.

En 1974 Ransley y Risdon<sup>12</sup> indujeron la producción de reflujo al resecaer el techo del túnel submucoso ureteral en un trabajo experimental en cerdos. Mientras King y Stephens en 1977<sup>13</sup> pensaban que el mecanismo valvular del uréter se activa por el músculo ureteral intrínseco y que la función valvular depende de la actividad del músculo ureteral y parece claro que la premisa para la buena unión vesicoureteral es el completo desarrollo de la capa muscular lisa del uréter intravesical.

Es curioso que tras estos descubrimientos y mientras hoy en día el RVU ocupa un tratado amplio en cualquier espacio de Urología Pediátrica, en los mejores textos de la literatura estadounidense<sup>14</sup> y británica<sup>15</sup> de los años 50 del siglo XX, sólo contuvieran una o dos páginas y no fuera ni siquiera aludido en tratados de enseñanza de Pediatría en España como el clásico del Profesor Manuel Cruz Hernández en su edición de 1966<sup>16</sup> (Figura 1) así como en el de Nelson, Vaughan, Mc Kay en su sexta edición de 1971<sup>17</sup> (Figura 2).



**Figura 1:** Portada del tratado de Pediatría del Prof. Manuel Cruz Hernández. Edición de 1966.



**Figura 2:** Portada del tratado de Pediatría de Nelson, Vaughan, Mc Kay. Edición de 1971.

El punto a partir del cual se intentó demostrar el efecto del RVU y su relación con la pielonefritis crónica fue en el estudio de Hutch<sup>18</sup> de 1952, en pacientes parapléjicos. A pesar de haberse hecho operaciones sobre la unión ureterovesical y haberse desarrollado la metodología del cistograma, no fueron reconocidas las implicaciones clínicas del reflujo. Este trabajo de Hutch fue seguido por la observación de Hodson<sup>19</sup>, en 1959, de que el reflujo era más común en niños con infección del tracto urinario y que había una gran correlación entre el reflujo y la pielonefritis crónica como se veía en la urografía intravenosa.

Estos estudios clásicos abrieron camino a una moderna área de desarrollo de técnicas quirúrgicas para tratar ésta enfermedad y extensos estudios sobre la historia natural del RVU.

Con la aparición de múltiples trabajos y los artículos de Hutch, el estudio del RVU fue rápidamente aceptado en la comunidad urológica, desencadenando un interés marcado hacia la investigación de la infección y la hidronefrosis, relacionándolas con éste, con lo que se desarrollaron nuevas técnicas para su corrección.

Entre los años 1950 y 1970 se creía que el RVU podía ser secundario a una patología del cuello vesical, ya que en la cistografía miccional se apreciaba un relativo estrechamiento del cuello vesical en relación a la uretra proximal. Por ello, se dio una importancia sobredimensionada a la orina postmiccional en las radiografías, lo que unido a la imagen de fina trabeculación de la vejiga frecuentemente observada cistoscópicamente en niños con infección del tracto urinario y RVU, se interpretaron ambas imágenes como indicativas de obstrucción del cuello vesical y potencialmente causantes de hiperpresión vesical inductora de RVU. Todo ello derivó en el tratamiento generalizado sobre el cuello vesical, se practicaba como primer paso del tratamiento quirúrgico una plastia en Y-V en el cuello vesical para hipotéticamente disminuir la presión vesical.

Esta técnica viene descrita aún en importantes tratados de técnicas en urología pediátrica editados en 1977, aunque dice ser una técnica hecha en el pasado y que en esa época podría hacerse la resección del cuello por vía endoscópica, se describe para ser usada por los que no dispusieran aún de utillaje endoscópico pediátrico a su disposición<sup>20</sup>.

Las técnicas quirúrgicas antirreflujo comenzaron a desarrollarse en la 2ª mitad del siglo XX, Hutch, describe su técnica Hutch-I en 1952 para la aplicación en parapléjicos<sup>18</sup>. Politano y Leadbetter<sup>21</sup> publicaron su técnica quirúrgica suprahiatal y extravésical en 1958, que, junto a la técnica extravésical de Linch-Grégoir<sup>22</sup> descrita en 1961 y la infrahiatal de Cohen<sup>23</sup> en 1971, son de total uso en la actualidad en los casos en que se requieren.

El tratamiento endoscópico se empezó a llevar a cabo tras los trabajos de Puri y O'Donnell en 1984 con pasta de Teflon<sup>24</sup> en lechones y en 1986 con el mismo material en niños<sup>25</sup> como alternativa a la cirugía abierta manteniéndose como la primera opción quirúrgica actualmente. No podemos dejar de citar los inicios de la cirugía laparoscópica llevada a cabo por Atala<sup>26</sup> ya en 1993.



## 1.2. Embriología

Tanto el uréter como el trígono se forman a partir del conducto de Wolf, de origen mesodérmico, mientras que el detrusor es de origen endodérmico, procedente de la separación de la antigua cloaca en intestino posterior y alantoides en la parte anterior que, posteriormente, dará lugar a la vejiga.

A partir de conducto de Wolf se forma el muñón ureteral y, posteriormente, se separa dando lugar aquel al conducto deferente y quedando en posición más baja que el definitivo uréter.

La zona comprendida entre ambas estructuras, el trígono, tiene un mismo origen embriológico.

Del intestino caudal derivan:

- 1.- El tercio izquierdo de la mitad distal del colon transversal, el colon descendente y el sigmoideo, el recto y la porción superior del conducto anal.
- 2.- El epitelio de la vejiga urinaria y de la mayor parte de la uretra.

Todos estos derivados del intestino caudal reciben su riego de la arteria mesentérica inferior.

La cloaca es una cavidad recubierta de endodermo en contacto con ectodermo superficial en la membrana cloacal. Está constituida por endodermo de la cloaca y ectodermo del proctodeo o fóvea anal.

La cloaca, parte terminal expandida del intestino caudal, recibe la alantoides en forma ventral, un divertículo del saco vitelino similar a un dedo.

La cloaca se divide en dos partes, una dorsal y otra ventral por una cuña de mesénquima, el tabique urorectal, que se desarrolla a partir de la 4ª semana embrionaria en el ángulo entre la alantoides y el intestino caudal. A medida que el tabique crece hacia la membrana cloacal, se desarrollan prolongaciones en "tenedor" que producen invaginaciones en las paredes laterales de la cloaca. Estos pliegues crecen uno hacia el otro y se fusionan, lo que forma una división que separa la cloaca en dos partes:

- El recto y la parte craneal del conducto anal, de manera dorsal.
- El seno urogenital o vejiga primaria, en la zona ventral. (Figura 3)



**Figura 3:** División de la cloaca en recto y seno urogenital por medio del tabique urorectal, 4ª, 6ª y 7ª semanas embrionarias.

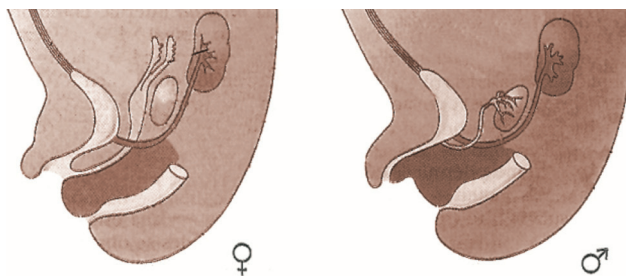
Hacia la 7ª semana, se fusiona el tabique uorrectal con la membrana cloacal, la que se divide en una membrana anal dorsal y una membrana urogenital ventral, más grande. El área de fusión del tabique uorrectal con la membrana cloacal queda representada en el adulto por el cuerpo perineal<sup>27</sup>. Este nudo fibromuscular es la referencia anatómica del perineo donde convergen varios músculos.

El tabique uorrectal también divide el esfínter cloacal en partes anterior y posterior. Esta última constituye el esfínter anal externo y la parte anterior origina el músculo perineal transverso superficial, bulbo esponjoso e isquiocavernoso, y el diafragma urogenital. El nervio pudendo inerva a todos estos músculos

El seno urogenital se divide en tres partes:

- Una parte vesical craneal que se continúa con el alantoides.
- Una parte pélvica media que se torna en el cuello vesical y la parte prostática de la uretra en varones y la totalidad de la uretra en mujeres.
- Una parte fálica caudal que crece hacia el tubérculo genital.

La vejiga se desarrolla a partir del seno urogenital. Sin embargo, la región del trígono deriva de los extremos caudales de los conductos mesonéfricos. El epitelio vesical proviene del endodermo, de la parte vesical del seno urogenital. Las otras capas de su pared se desarrollan a partir del mesénquima esplácnico adyacente. En un inicio, la vejiga se continúa con la alantoides que se contrae en poco tiempo y se convierte en un cordón fibroso grueso, el uraco, que se extiende desde el borde de la vejiga hasta el ombligo. En el adulto, el uraco se denomina ligamento umbilical medio. A medida que la vejiga crece, las porciones distales de los conductos mesonéfricos se incorporan dentro de su pared dorsal. Estos conductos contribuyen a la formación de tejido conjuntivo en el trígono vesical, pero el epitelio de la totalidad de la vejiga deriva del endodermo del seno urogenital. Conforme los conductos mesonéfricos se absorben, los uréteres se abren en la vejiga urinaria por separado. En parte debido a la tracción que ejercen los riñones durante su ascenso, los orificios de los uréteres se mueven hacia arriba y afuera y penetran en forma oblicua en la base de la vejiga. Los orificios de los conductos mesonéfricos se mueven muy cerca entre sí y penetran en la parte prostática de la uretra, a medida que los extremos caudales de estos conductos se tornan en conductos eyaculadores. Los extremos distales de los conductos mesonéfricos, en las mujeres, degeneran. (Figura 4).



**Figura 4:** Desarrollo de vejiga, uretra y uraco tras la reabsorción de los conductos mesonéfricos en la niña y el niño a las 12 semanas.

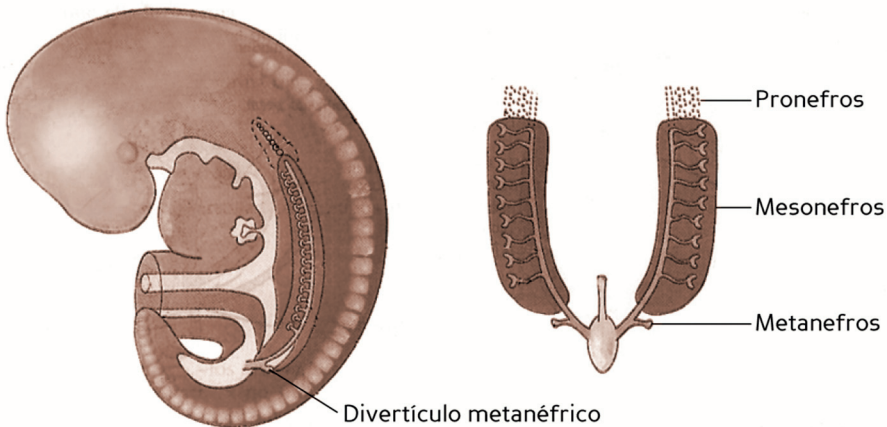
Mackie y Stephens<sup>28</sup> postularon que en las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, la yema ureteral nace en una posición anormal sobre el conducto metanéfrico. Después del día 37, el crecimiento caudal del uréter no queda definido y se supone que es la distensión y el alargamiento submucoso intravesical los responsables del mecanismo antirreflujo. La migración del orificio ureteral en la vejiga es en dirección lateral y craneal, con una posición final del orificio con riesgo de RVU. Aún hoy en día se desconoce el normal desarrollo fetal de la unión vésicoureteral, la región más importante para prevenir el reflujo vesicoureteral.

En lactantes y niños, la vejiga urinaria, incluso cuando está vacía, se encuentra en el abdomen. Comienza a penetrar en la pelvis mayor alrededor de los 6 años de edad. Sin embargo, no es hasta después de la pubertad, cuando penetra en la pelvis menor y se constituye en un órgano pélvico.

En cuanto al desarrollo de los riñones y los uréteres, en el embrión humano se desarrollan tres grupos de órganos excretorios o riñones:

- Pronefros
- Mesonefros
- Metanefros

El primer grupo de riñones es rudimentario y no funcional. Son análogos a los riñones de los peces primitivos. Aparecen en el inicio de la 4ª semana. Están representados por una serie de acúmulos de células y estructuras tubulares tortuosas en la región del cuello. (Figura 5)



**Figura 5:** Desarrollo de los tres órganos excretorios en la 5ª semana embrionaria.

Los conductos pronefricos corren en dirección caudal y se abren en la cloaca. Los pronefros rudimentarios degeneran pronto, pero la mayor parte de los conductos pronefricos son utilizados por el siguiente grupo de riñones.

El segundo grupo está bien desarrollado y funciona brevemente; son análogos a los riñones de los anfibios. Aparecen caudales a los pronefros al final de la 4ª semana, están bien desarrollados y funcionan como riñones interinos hasta que se desarrollan los riñones permanentes. Los riñones mesonefricos consisten en glomérulos y túbulos mesonefricos; estos últimos, se abren hacia el conducto mesonefrico, que originalmente fue el conducto pronefrico y desemboca en la cloaca. Los mesonefros degeneran durante el primer trimestre, pero sus túbulos se convierten en los conductillos eferentes de los testículos.

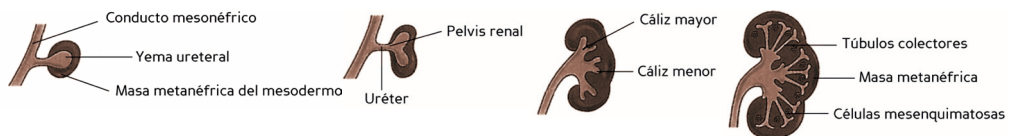
El tercer grupo de riñones se constituye en los riñones permanentes, comienza su desarrollo al inicio de la 5ª semana y unas cuatro semanas después su función<sup>29</sup>. El desarrollo de riñones permanentes tiene dos orígenes:

- El divertículo metanefrico o yema ureteral.
- La masa metanefrica del mesodermo intermedio o blastema metanefrogeno.

El divertículo metanefrico es una evaginación que proviene del conducto mesonefrico cerca de su entrada en la cloaca y el mesodermo metanefrico deriva de la parte caudal del cordón nefrogeno. Los dos primordios del metanefros son de origen mesodermico.

El divertículo metanefrico o yema ureteral es el primordio del uréter, la pelvis renal, los cálices y los tubos colectores. A medida que el divertículo metanefrico se alarga, penetra en el mesodermo metanefrico, lo que origina la formación de una masa metanefrica de mesodermo intermedio sobre su extremo expandido. Al parecer, para esta interacción inductiva entre yema ureteral y mesodermo metanefrico son importantes los oligosacáridos de unión N de la superficie celular<sup>30</sup>. El tallo del divertículo se transforma en uréter y su extremo craneal, que se expande, forma la pelvis renal.

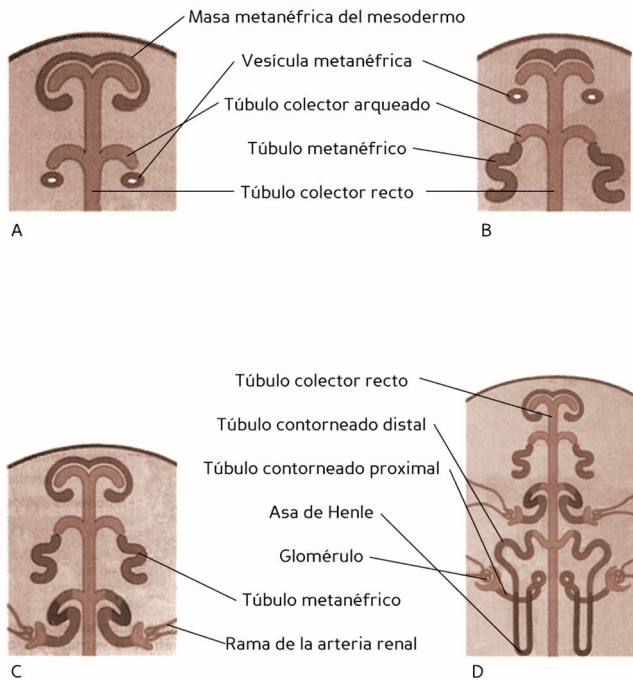
Cada túbulo colector se ramifica repetidas veces, lo que forma generaciones sucesivas de túbulos colectores. Las cuatro primeras generaciones de túbulos crecen y confluyen para formar los cálices mayores y las cuatro siguientes coalescen para constituir los cálices menores. (Figura 6).



**Figura 6:** Desarrollo del divertículo metanefrico, 5ª-8ª semanas intrauterinas, induciendo a la masa metanefrica del mesodermo.

Las generaciones restantes forman túbulos colectores. El extremo de cada túbulo colector en arco induce a grupos de células mesenquimatosas en el mesodermo metanefrico para formar vesículas metanefricas pequeñas, que pronto se alargan y transforman en túbulos metanefricos. A medida que se desarrollan estos túbulos renales, sus extremos proximales son invaginados por los glomérulos.

El corpúsculo renal (glomérulo y cápsula de Bowman) y su túbulo contorneado distal constituyen una nefrona. Cada túbulo contorneado distal entra en contacto con un túbulo colector en arco y los túbulos se tornan confluentes. Entre la 10ª y 18ª semanas de gestación el número de glomérulos aumenta de manera gradual y a continuación se incrementa con rapidez hasta la semana 32, cuando se alcanza el límite superior<sup>31</sup>. (Figura 7).



**Figura 7:** Inicio de la diferenciación de la nefrona. 8ª – 20ª semana

Un túbulo urinífero consiste en dos partes embriológicamente diferentes:

- Una nefrona, que deriva del mesodermo metanéfrico.
- Un túbulo colector, que proviene del divertículo metanéfrico.

Estudios de cultivos de tejidos demostraron que la ramificación del divertículo metanéfrico depende de la inducción por el mesodermo metanéfrico y la diferenciación de las nefronas de la inducción por los túbulos colectores. Se ha sugerido que un miembro (Wnt-2) de la familia de genes Wnt puede participar en la morfogénesis renal, sobre todo en el desarrollo de la nefrona. Para que se formen los túbulos renales, se debe expresar el receptor del factor de crecimiento nervioso en el tejido nefrógeno en desarrollo<sup>32</sup>.

Los riñones fetales se subdividen en lóbulos visibles en forma externa. Esta lobulación disminuye hacia el final del periodo fetal, pero aún se observa en los riñones de un recién nacido. Suele desaparecer durante la infancia, a medida que crecen las nefronas, y en adultos ya no se observa. A término, cada riñón contiene 800.000 a 1.000.000 de nefronas y el aumento de tamaño renal después del nacimiento depende principalmente del alargamiento de túbulos contorneados proximales y de las asas de Henle, así como de un incremento del tejido intersticial. En la actualidad, se piensa que al nacer es completa la formación de nefronas con excepción de los prematuros.

La maduración funcional de los riñones ocurre después del nacimiento. La filtración glomerular se inicia alrededor de la novena semana fetal pero el índice de filtración aumenta después de nacer<sup>33</sup>.

En un principio, los riñones permanentes o metanéfricos se encuentran muy cerca entre sí en la pelvis ventral al sacro. A medida que crecen abdomen y pelvis, los riñones pasan al abdomen de manera gradual y se separan. Llegan a su posición del adulto hacia la 9ª semana. Esta migración resulta sobre todo del crecimiento del cuerpo del embrión caudal a los riñones. Al principio el hilio renal mira hacia la parte ventral, pero a medida que el riñón asciende gira casi 90 grados en sentido medial. Alrededor de la novena semana el hilio se dirige hacia delante y a la línea media.

### **1.3. Anatomía funcional de la unión vesicoureteral**

Se denomina tramo urinario inferior a la porción comprendida desde el abocamiento de los meatos ureterales en la vejiga al meato uretral. La zona uretro-cervico-trigonal forma una unidad anatómica y funcional de máxima importancia durante la micción.

La unión véscicoureteral representa un área importante entre la zona de bajas presiones del tracto urinario superior y la zona de presiones variables del inferior y es pieza clave para prevenir el RVU durante la fase de almacenaje de orina y en la fase miccional. Se ejerce un mecanismo pasivo valvular por medio de la presión intravesical, que, se transmite al techo de la porción intravesical del uréter, lo que produce obliteración del lumen. La integridad morfológica y funcional de la unidad uretero-trigonal otorga un control muscular activo del mecanismo valvular del ostium, llamado mecanismo pasivo antirreflujo, más notable que la relación longitud/diámetro<sup>34</sup>.

El uréter terminal se divide clásicamente en tres segmentos:

- Uréter yuxtavesical
- Uréter intramural
- Uréter submucoso

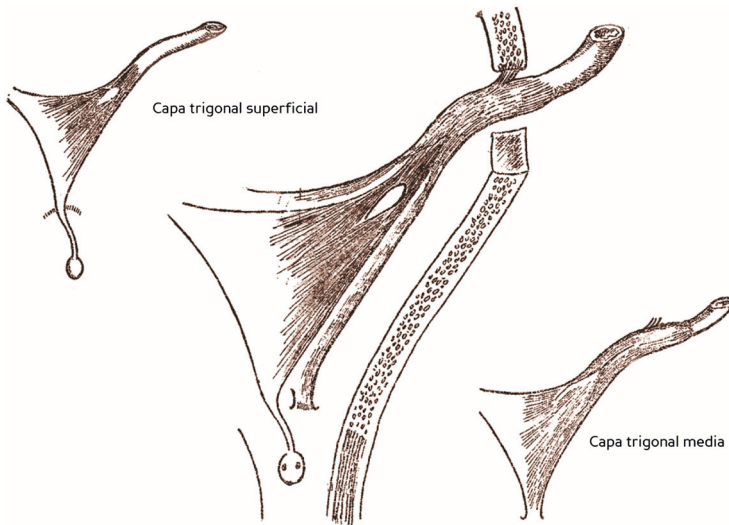
El uréter yuxtavesical presenta, como el resto del uréter suprayacente, dos capas musculares, una externa de fibras longitudinales y una interna de fibras circulares. Tan solo las fibras longitudinales se continúan con el uréter intravesical que, por lo tanto, carece de fibras circulares que son las responsables de la transmisión de la onda peristáltica, por lo que la porción intravesical del uréter constituye el segmento inerte del conducto.



A nivel del hiato ureteral, en el segmento intramural, se une al uréter una capa fibromuscular procedente en parte del detrusor; constituye la vaina de Waldeyer que envuelve la totalidad del uréter intravesical. Las dos capas que forman el uréter intravesical, capa de fibras longitudinales y vaina de Waldeyer, no acaban a nivel del meato ureteral, sino que se prolongan más allá del mismo, formando el trígono.

Las fibras musculares longitudinales del uréter intravesical al llegar a nivel del meato ureteral se abren en abanico y forman la capa superficial del trígono, contribuyen a formar el labio posterior del cuello vesical y se extienden a lo largo de la cresta uretral hasta la desembocadura de los conductos eyaculadores en el *veru montanum* en el hombre y a lo largo de toda la uretra en la mujer, formando el músculo de Bell que provee un anclaje del orificio ureteral esencial para conservar el mecanismo activo valvular antirreflujo<sup>35</sup>.

Las fibras más superficiales de la capa trigonal superficial siguen un trayecto horizontal y se unen con las del otro lado para formar el músculo interureteral de Mercier. (Figura 8).



**Figura 8:** Anatomía del trígono según Tanago

La musculatura superficial trigonal es de origen ureteral y puede llamarsele, capa trigonal superficial ureteral. Está compuesta por haces musculares de diámetro relativamente pequeño cuyas células carecen de acetilcolinesterasa.

Las fibras de la vaina de Waldeyer también se abren en forma de abanico a nivel del meato ureteral, constituyen una lámina fibromuscular de forma triangular de base en el músculo interureteral y el vértice en el cuello vesical; recibe fibras de la capa circular media del detrusor por lo que se le denomina capa trigonal media vesicoureteral. Los haces musculares que constituyen dicha vaina son ricos en acetilcolinesterasa. Dicha capa puede ser separada fácilmente de la capa superficial del trígono y de la capa profunda del mismo a nivel del músculo interureteral, por estar bien individualizadas las capas a dicho nivel, pero, a medida que bajamos hacia el cuello vesical, la disección se hace más difícil por estar las fibras muy entrelazadas.

Por debajo de la capa trigonal media se encuentran las fibras del detrusor de la capa circular media y de la capa longitudinal externa, que forman la capa trigonal profunda, a la que hay autores que prefieren denominar como músculo detrusor trigonal, que es de origen exclusivamente vesical.

El uréter intravesical se mueve libremente a través del hiato por lo que el meato ureteral está sujeto a desplazamientos, hacia arriba por contracción de las fibras longitudinales del uréter y hacia abajo por la contracción de las fibras del músculo trigonal superficial. Por cistoscopia, al apreciar la eyaculación de orina por el meato ureteral no se observa actividad en el uréter intravesical ni en el trígono, pero el meato se desplaza hacia arriba al final de la emisión de la orina ureteral. La capa longitudinal del uréter se contrae activamente tras la onda peristáltica.

En el momento de la micción, el meato ureteral se desplaza hacia abajo por la contracción de la capa trigonal superficial. Este movimiento puede observarse en las cistouretrografías miccionales de perfil, en las que la muesca interureteral se acerca al *veru*.

Los cuatro mecanismos anatómicos antirreflujo que clásicamente se han invocado son:

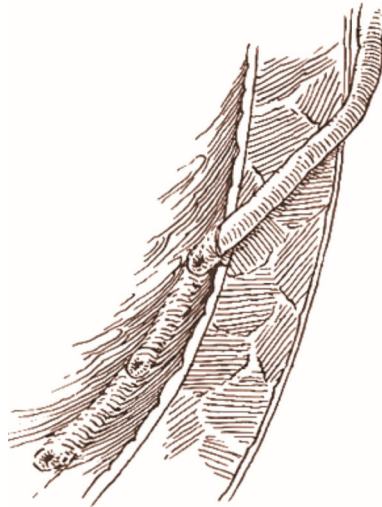
- 1.-La oblicuidad del trayecto intramural.**
- 2.-La compresión del trayecto submucoso a la distensión.**
- 3.-La relación entre el diámetro ureteral y longitud del curso intravesical.**

Middleton comprobó que la relación entre el largo del uréter intravesical y su diámetro promedia 6,7:1 en las uniones vesicoureterales normales que impiden el RVU y 0,75:1 en las uniones refluyentes<sup>36</sup>. Paquin<sup>37</sup> midió los valores de la longitud del segmento submucoso del uréter desde el hiato al meato en niños de 1 a 3 años dando una longitud de 7mm y un diámetro de 1,4mm con una relación longitud/diámetro de 5:1. Tanagho determinó que los uréteres refluyentes tenían una relación 1,4:1<sup>38</sup>. Hutch, midió el sector ureteral intravesical y comprobó que aumenta con el crecimiento desde 0,1cm. en el neonato prematuro, 0,5 en el neonato, hasta 0,7 cm en el niño de un año, 1,15 cm. a los diez años y 1,45 cm. a los diez y nueve años<sup>39</sup>. Según Cussen<sup>40</sup>, la longitud media del uréter intravesical a las 20-30 semanas de gestación era de 3 mm (2-5 mm) de los cuales 1-3 mm eran submucosos y 1-2 mm intramusculares. A las 40 semanas la longitud del uréter intravesical era de 4 mm. En 2003 se comunicó por otro grupo

unas medidas más cortas con una media a las 9-12 semanas de 271,7  $\mu\text{m}$  y de 3017,2  $\mu\text{m}$  al nacimiento, con una desviación estándar de (191,01 $\mu\text{m}$ ) y de (388,9 $\mu\text{m}$ ) respectivamente y la relación longitud/diámetro de 2,23:1, relación sensiblemente inferior a las comunicadas con anterioridad en los uréteres no refluyentes<sup>41</sup>. En contraste con el recién nacido, en fetos de 11 y 20 semanas la relación longitud/diámetro disminuye a 0,69:1 y 1,23:1 respectivamente, lo que puede ser una razón de un mayor número de reflujos en el recién nacido y fetos; también puede explicar por qué el reflujo neonatal es diferente entidad con una mayor tendencia a desaparecer espontáneamente que el reflujo del niño mayor.

#### 4.- La continuidad anatómica de la musculatura ureterotrigonal.

La interrupción de ésta continuidad da lugar a la caída brusca de la presión intraureteral del segmento yuxtavesical y al acortamiento e inmovilización del intramural, lo que condiciona la aparición de reflujo. Esta continuidad anatómica puede estar alterada congénitamente dando lugar al llamado reflujo primario o aparecer secundariamente a problemas neurógenos u obstructivos dando lugar al reflujo secundario. (Figura 9).



**Figura 9:** Trayecto ureteral yuxtavesical, transvesical e intravesical, situación meatal normal y en posibles zonas refluyentes.

El primer músculo que se contrae al iniciar la micción es el músculo superficial trigonal, lo que provoca la apertura del cuello vesical y la oclusión de la luz ureteral por tracción sobre el uréter intravesical. De ésta forma se explica que durante la micción aumenten conjuntamente la presión intravesical y la presión intraureteral. Al finalizar la micción, la presión intravesical desciende bruscamente, pero no así la presión intraureteral, ya que el músculo trigonal que fue el primero en contraerse es, asimismo, el último en relajarse y durante el periodo de relajación (10 a 20 segundos), el uréter intramural permanece cerrado.

Así pues, la contracción del uréter yuxtavesical acorta el segmento intramural, elevando y abriendo el meato, favoreciendo la eyaculación de orina. La contracción trigonal actúa desplazando hacia abajo el meato, alargando y cerrando el segmento intramural del uréter, deteniendo la eyaculación de orina o impidiendo el reflujo. (Figura10).



**Figura 10:** Situación uretero-trigonal en reposo y durante la micción.

Lyon RP et al. describieron cuatro formas básicas de meatos ureterales: en cono, en estadio, en herradura y en agujero de "golf"; relacionando la posición y forma con la longitud del túnel intramural (Figura11). Observaron RVU en el 4% de los orificios normales, 28% en los de forma de estadio, 83% en los de herradura y en el 100% de los de agujero de "golf"<sup>42</sup>. (Figura12)



**Figura 11:** Posibles trayectos ureterales intravesicales.



**Figura 12:** Distintas morfologías de los meatos ureterales.

#### 1.4. Inervación vesical

La vejiga y la uretra están inervadas por el sistema nervioso somático y por el sistema nervioso autónomo. Este tipo de inervación actúa de modo sinérgico en condiciones normales, modulado por centros medulares y encefálicos<sup>43</sup>. En la vejiga se encuentran receptores propioceptivos de tensión y de contracción, situados en las fibras colágenas y distribuidos por todo el detrusor y, especialmente abundantes, en el trígono. También están presentes receptores exteroceptivos táctiles, dolorosos y térmicos ubicados en el urotelio y la submucosa. Ambos tipos de sensibilidad son conducidos por los nervios pélvicos hacia la médula sacra, excepto la sensibilidad procedente del trígono, meatos ureterales y cuello vesical, conducida por los nervios hipogástricos (simpático) hacia la médula toraco-lumbar.

Así mismo, ambos tipos de receptores se encuentran en la uretra posterior y su estimulación está también vehiculada por los nervios pélvicos e hipogástricos.

Finalmente, ambas sensibilidades se dirigirán hacia la médula sacra por los nervios pudendos, junto con la sensibilidad propioceptiva de los músculos esqueléticos del suelo pelviano.

Existen tres centros medulares bien diferenciados<sup>44</sup>:

1. Centro simpático toraco-lumbar de la micción. Está situado en las astas intermedio-laterales de las metámeras  $D_{10}$ - $L_2$ , al que llegan las aferencias sensitivas a través de los nervios hipogástricos.
2. Centro parasimpático sacro de la micción. Está ubicado en las astas intermedio-laterales de las metámeras  $S_2$ - $S_4$  que reciben las aferencias sensitivas ipsi y contralaterales, tanto de los nervios pélvicos como de los pudendos.
3. Centro motor pudendo. Su situación es anterior e independiente de los centros situados en las astas anteriores de las metámeras  $S_3$ - $S_4$  que recibe aferencias ipsi y contralaterales pudendas y pélvicas.

Existen conexiones recíprocas y bilaterales entre centros sacros parasimpáticos y pudendos que permiten una coordinación de la micción.

Así mismo, por el fascículo medular propio y mediante conexiones intersegmentarias, se relaciona el centro sacro parasimpático del detrusor con el centro simpático toraco-lumbar, generalmente inhibiendo este último.

El sistema nervioso simpático adrenérgico mediado por intermedio de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  que son antagonistas, tiene esencialmente un destino motriz hacia el esfínter interno (trígono) y un destino sensitivo para el peritoneo perivesical.

El sistema nervioso parasimpático colinérgico será responsable de la motricidad del detrusor y de la uretra posterior pero, igualmente, de la sensibilidad específica.

La transmisión sináptica entre fibras preganglionares y postganglionares en el sistema nervioso simpático y parasimpático se realiza por medio de la acetilcolina. La transmisión entre los axones terminales y el músculo liso, es vehiculada por la acetilcolina en el parasimpático y por la norepinefrina en el simpático.

La respuesta no siempre es la misma, varía según los territorios, siendo en unos lados, estimuladora y constrictiva y en otros inhibidora y relajante, debido a la existencia de receptores distintos:  $\alpha$ →contracción,  $\beta$ →relajación.

Para distinguir la acción de la acetilcolina a nivel ganglionar y muscular, se han creado los conceptos, nicotínico y muscarínico. El primero está presente en las sinapsis ganglionares y en las terminaciones de los músculos esqueléticos. Los muscarínicos están presentes en las terminaciones viscerales. (Figura 13).

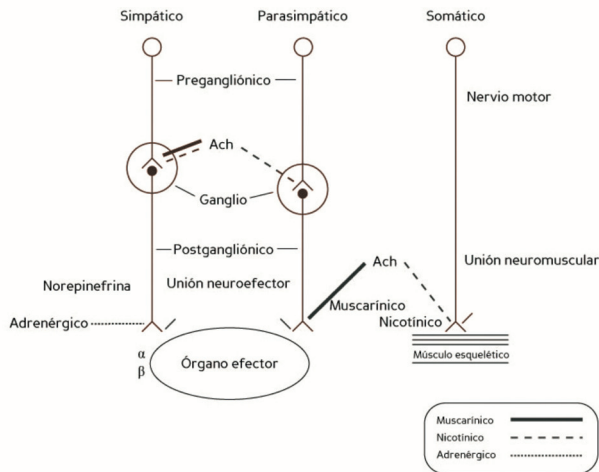


Figura 13: Transmisiones neurohumorales en la inervación vesical.

Los receptores colinérgicos y  $\beta$  adrenérgicos predominan en la región del cuerpo vesical. Los receptores  $\alpha$  adrenérgicos están fundamentalmente en la base de la vejiga y de la uretra<sup>45</sup>. (Figura 14).



Figura 14: Localización de los distintos receptores a nivel uretro-vesical.



De los segmentos  $S_2-S_4$  nacen las fibras parasimpáticas que inervan la vejiga, llegan a ésta a través del nervio pélvico y hacen sinapsis con fibras postganglionares dentro y alrededor de la pared vesical y de los uréteres. Los receptores parasimpáticos se localizan a lo largo del músculo detrusor y las porciones proximales a la uretra, pero son más abundantes en el cuerpo de la vejiga. Su estimulación produce contracción muscular, lo que induce un aumento de la presión intravesical.

La inervación simpática de la vejiga se origina de  $D_{11}-L_2$ . Dichas fibras establecen sinapsis con fibras postganglionares en el ganglio mesentérico y sacro e inervan la vejiga a través del nervio hipogástrico. Los receptores simpáticos se encuentran en el cuerpo, el cuello vesical y el músculo liso de la uretra proximal, predominando en estas dos últimas áreas de tipo  $\alpha$ . Su estimulación provoca la contracción del músculo evitando el vaciamiento de la vejiga. La inhibición de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, disminuye la resistencia del cuello y la uretra proximal, facilitando el vaciamiento vesical.

Los receptores  $\beta$  adrenérgicos son más abundantes en el cuerpo de la vejiga; su estimulación provoca la relajación del detrusor, facilitando el almacenamiento de la orina.

Los músculos estriados del esfínter urinario externo, al igual que otras estructuras genitales y los músculos isquio y bulbocavernoso en el hombre, reciben su inervación somática del nervio pudendo que nace de los niveles sacros  $S_2-S_4$ . La estimulación de este esfínter dota al individuo de una resistencia voluntaria al flujo de orina, lo que aumenta su almacenamiento. La inhibición de la actividad muscular en el nivel de este esfínter reduce la resistencia y facilita el vaciamiento vesical.

El aparato urinario inferior formado por la vejiga, el último tercio de ambos uréteres, la uretra con estructuras musculares estriadas y la próstata en el hombre, está representada en casi todos los niveles del sistema nervioso central. Tanto la inervación a nivel cortical o subcortical del detrusor y de la uretra es bilateral, por lo que su interrupción unilateral no producirá una importante alteración en la dinámica vesicoureteral.

En sentido aferente, los estímulos provocados en la vejiga corren a través del nervio pélvico y del hipogástrico. El primero transmite la sensación térmica, táctil y propioceptiva. En cambio, el dolor transita por la vía del hipogástrico hacia los centros espinales sacros  $S_2-S_3-S_4$  de integración y conexión con los núcleos nerviosos superiores.

En el aparato urinario inferior existen tres tipos de sensibilidad; la sensibilidad propioceptiva consciente, que se origina en el músculo detrusor, los músculos estriados de suelo pelviano, el esfínter estriado y el esfínter anal. Una vez alcanzada la médula por las raíces posteriores, se incorpora a los cordones posteriores sin establecer sinapsis. Estas vías aferentes procedentes del detrusor, hacen escala en los núcleos del tronco cerebral y en el núcleo de la micción de la formación reticular, antes de ser transferida al tálamo. La sensibilidad refleja inconsciente procede de la musculatura estriada del suelo de la pelvis y la sensibilidad exteroceptiva procede del urotelio, la submucosa vesical y la mucosa uretral. (Figura 15).

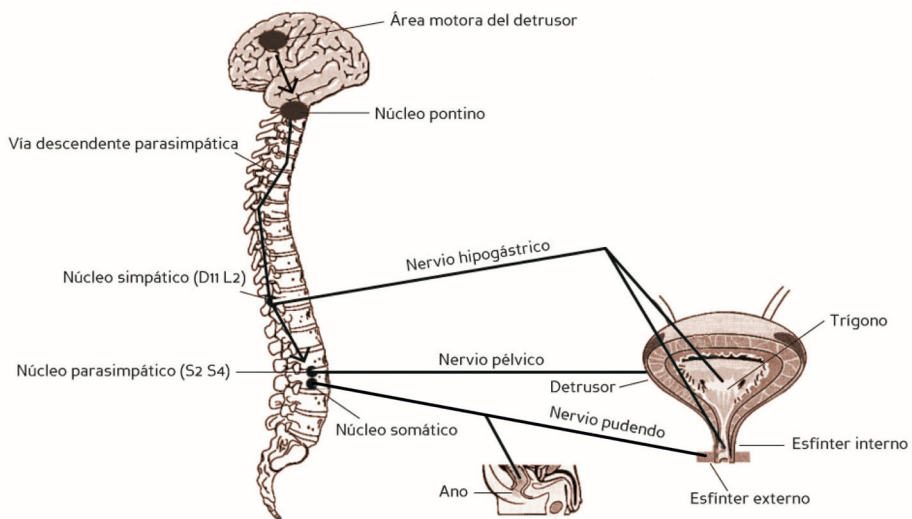


Figura 15: Inervación del tracto urinario inferior.

### 1.5. Reflujo vesicoureteral. Definición y su relación con las infecciones urinarias.

La infección del tracto urinario ocurre en el 2.2% de niños y en el 2.1% de niñas menores de 2 años de edad<sup>46</sup>. No obstante, a la edad de 7 años se estima que al menos el 1.7% de los niños y el 8.4% de niñas padecerán una infección del tracto urinario<sup>47</sup>. La infección del tracto urinario es una forma común de manifestación de las anomalías del tracto genitourinario en el niño. Las más comunes de estas malformaciones son el reflujo vesicoureteral, las uropatías obstructivas y la vejiga neurógena. Smellie y Norman<sup>48</sup> en 1982 confirmaron que los niños por debajo de los 12 años con infección complicada del tracto urinario presentan tales anomalías. Contrariamente, una infección no complicada seguramente no está asociada a ninguna anomalía. El significado de tales anomalías es que el niño con una infección complicada del tracto urinario tiene una alta incidencia de pielonefritis, mientras que los niños con una infección urinaria no complicada tienen más probablemente una cistitis.

La cicatriz renal con sus secuelas, es más común en los niños con una infección urinaria complicada. Aunque ésta clasificación es simplista, ya que no incorpora otros factores de riesgo, como puede ser la interacción de las bacterias con el huésped, es práctico a efectos de definir la historia natural y la patogénesis de la infección del tracto urinario.

El RVU primario se define como el paso de orina desde la vejiga al uréter o al tracto urinario superior debido a un inadecuado mecanismo valvular en la unión vesicoureteral, no asociado ni a obstrucción del tracto urinario ni a vejiga neurógena. El RVU secundario es, por tanto, consecuencia de obstrucción del tracto urinario o a vejiga neurógena, o a inestabilidad vesical

Se considera que la cortedad del túnel submucoso ureteral ocasiona una válvula inadecuada para evitar el reflujo de la orina del tramo urinario inferior al superior. Cuando el uréter intramural y submucoso tienen un túnel adecuado, el techo submucoso del túnel se comprimirá mientras la vejiga se llena y actuará como un "flap" valvular. El mecanismo probablemente es más pasivo que activo. El papel que juega el trigono no está claro. Se ha pensado que el uréter distal tenía que estar fijo al músculo trigonal para ejercer su dinámica, pero el reimplante ureteral transversal en la vejiga ha demostrado que esto no es cierto, puesto que el RVU puede ser corregido sin fijación trigonal. Sin embargo, probablemente, sea importante anclar el uréter distal a algún músculo, porque, en caso contrario, el túnel se acortará cuando la vejiga esté llena y aparecerá el RVU.

El papel que la infección juega en el reflujo puede ser resumido por una revisión clínica y experimental. Roberts y Riopelle<sup>49</sup> en 1978 observaron que el RVU se resolvía espontáneamente en monos infectados tan a menudo como en monos no infectados, pero tardaba más tiempo en resolverse. Su conclusión fue que la infección retrasaba la maduración de la unión ureterovesical. Además, en monos adultos, la infección causaba RVU solo en los orificios ureterales dañados, hallazgo de similar observación en el humano.

Gross y Lebowitz<sup>50</sup> en 1981 no encontraron datos en una larga serie de pacientes que sugiriera que la infección fuera causa de RVU. Su conclusión fue que la infección y el RVU eran variables independientes que frecuentemente coexisten y que la asociación era vista tan a menudo, simplemente, porque la principal razón para hacer una cistografía es la infección urinaria. Puede concluirse a la luz de estos datos que la infección por sí sola no produce RVU cuando el meato ureteral ha madurado normalmente, pero que puede ser un factor favorecedor en los orificios inmaduros o dañados.

Como hemos dicho, el RVU secundario ocurre en asociación a obstrucción o a vejiga neurógena. Prácticamente todos los casos de RVU que se deben a obstrucción ocurren en el varón. Los datos en relación al RVU, en varones con obstrucción, no son asimismo muy claros. La incidencia de RVU en niños con válvulas de uretra posterior es del 50%, muchos de ellos asociados con orificios ureterales anormales. Si la obstrucción causara reflujo de forma constante, un mayor porcentaje de niños con válvulas de uretra posterior debería tener RVU. Algunos investigadores clínicos como Kurth<sup>51</sup>, han intentado clasificar formas menos intensas de válvulas de uretra posterior sobre la base de los grados de RVU. La justificación es discutible.

El RVU secundario es común en la vejiga neurógena tanto en la oculta como en la verdadera. El tratamiento es mucho más difícil y con una proporción de éxito menor. Anomalías urodinámicas son comunes en el reflujo primario. En algunos casos, el espectro es tal, que puede ser difícil de diferenciar el patrón de vejiga neurógena no neurogénica del patrón del niño con anomalías urodinámicas secundarias a reflujo. Koff<sup>52</sup> indicó, en 1992, que los niños con inestabilidad vesical tenían un comportamiento urodinámico diferente de los que presentaban vejiga neurógena no neurogénica. Los primeros tenían un patrón de alta presión de llenado, mientras que los segundos tenían una presión alta de vaciado. Así, el RVU en ésta situación no debe ser considerado ni primario ni secundario sino en relación a dos variables, la alta presión de llenado y la inmadurez del orificio ureteral. La proporción en la desaparición de éste tipo de RVU es probablemente similar a la de los niños con estudios urodinámicos normales, pero puede estar retrasada. El tratamiento con anticolinérgicos puede ser efectivo en la disminución de las contracciones no inhibidas y en las presiones de llenado, permitiendo la resolución espontánea del reflujo.

### **1.6. Incidencia de reflujo vesicoureteral**

La incidencia global de RVU en la población total es de 0.5% aproximadamente<sup>53</sup>. En recién nacidos sanos es de 0.1-0.2% y la proporción entre sexos es la misma a esta edad. En el 1.5% de los lactantes menores de 1 año se ve infección del tracto urinario; de ellos, el 50%, tienen RVU grado IV en el 13% y lesiones renales ya, el 8%. En edad escolar, el RVU es más frecuente en el sexo femenino en una proporción 4-5/1, un 1-3% de niñas presentan bacteriuria, el 30% de ellas tienen RVU y 20% presentan lesiones renales<sup>54</sup>. La evaluación de neonatos con estudios anormales ecográficos prenatales mostró un 37% de RVU, siendo el diagnóstico urológico más común<sup>55</sup>.

La asociación de RVU, infección del tracto urinario y cicatriz renal es bien sabido que es causa de hipertensión arterial en la infancia y de insuficiencia renal crónica. Para su prevención, se impone un temprano diagnóstico y el tratamiento del RVU.

La incidencia de RVU en niños varía dependiendo de la raza y el país de origen. Askari y Belman, en 1982, publicaron la infrecuencia del RVU en niños de raza negra<sup>56</sup>. La incidencia de RVU en niños negros estudiados por infección de tracto urinario era solo del 25% de la frecuencia observada en niños blancos. Extrapolando los datos recogidos, concluyeron que la incidencia actual de reflujo en la población negra normal era el 10% de la que incide en la población blanca. A pesar de la menor incidencia, la evolución, una vez descubierto el RVU, es la misma<sup>57</sup>.

Manley y Epstein<sup>58</sup> sugirieron que el RVU ocurre más comúnmente en niños con piel clara, pelo rubio y ojos azules, aunque esto fue refutado por Urrutia y Lebowitz<sup>59</sup> quienes pensaban que solo hay una mayor incidencia en los pelirrojos.

La incidencia de RVU en niños con infección del tracto urinario es mucho más alta que en la población normal. Shopfner<sup>60</sup> revisó un amplio número de niños que padecieron infección del tracto urinario comprobada mediante cultivo de orina conteniendo al menos 100.000 colonias de bacterias/ml de orina, el RVU estaba presente en el 14% de 1695 niñas y en el 29% de 523 niños.

Baker et al.<sup>61</sup> mostraron previamente que el RVU era más frecuente en los niños más jóvenes con infección del tracto urinario, ocurriendo en el 70% de niños menores de 1 año, en el 25% de niños menores de 4 años, en el 15% de niños menores de 12 años y en el 5.2% en adultos.

Walker et al.<sup>62</sup> Hicieron un estudio en niños con bacteriuria asintomática y observaron un similar resultado. El 29% de niños en edad preescolar y el 23% de niñas en edad escolar tenían RVU.

El RVU es un fenómeno que ocurre comúnmente en algunos animales, como en casi todas las ratas y en varias especies de conejos. Christie<sup>63</sup> encontró RVU en el 80% de cachorros de perro de tres meses que desapareció espontáneamente y solo observó RVU en el 10% de los perros adultos. En cambio, el RVU no está presente en los lechones o en los cerdos adultos.

Roberts<sup>64</sup> indicó que su presencia en el mono es variable estando relacionada con la edad y la especie. En su estudio sobre jóvenes monos de la especie Rhesus, el RVU se presentó casi siempre en el periodo neonatal pero desapareció gradualmente, de tal forma que a los 36 meses era raro. La curva de desaparición fue de declive gradual, pero al alcanzar el animal la edad adulta ocurría un pronunciado cambio.

### 1.7. Demografía. Factores Genéticos

La observación de que el RVU ocurre en hermanos y padres de los niños afectados se conoce desde hace décadas, pero el modo de herencia no ha sido determinado. Se ha observado RVU en el 32% de los hermanos y en el 66% de la descendencia de pacientes conocidos con reflujo RVU<sup>65</sup>.

Stephens et al.<sup>66</sup> indicaron la concurrencia de RVU en gemelos. Tobenkin<sup>67</sup>, en 1964, publicó el caso de una familia en la que se demostró RVU en tres generaciones y sugirió que el modo de herencia podía estar unido al sexo con penetración variable.

Mulcahy et al.<sup>68</sup>, en 1970, publicaron tres familias, en las cuales, dos miembros tenían reflujo y observó que el 18% de los pacientes sometidos a reimplante vesicoureteral, tenían otros miembros de la familia con historia de infección del tracto urinario.

Dwoskin<sup>69</sup> revisó 125 familias con grupos de RVU y encontró que el 26.5% de los hermanos tenían RVU. En un estudio similar, Jerkins y Noe<sup>70</sup> encontraron RVU en el 33% de los hermanos estudiados. La conclusión de ambos estudios era que los hermanos de todos los niños con reflujo debían ser evaluados, particularmente los menores de dos años de edad. Esta conclusión se confirmó por Noe<sup>71</sup>. En un estudio realizado sobre una década en hermanos con RVU, el único cambio en la recomendación es hacer la evaluación del posible RVU hasta los cinco años.

Lewy y Belman<sup>72</sup>, en 1975, pensaron que una forma de herencia autosómica dominante podría sugerirse dada la incidencia en un número elevado de hermanos. No obstante, la gran variabilidad de RVU en hermanos hace pensar en un modo de herencia poligénico o multifactorial, como fue sugerido por Burger y Burger<sup>73</sup> en 1974.

El factor variable determinado por éste modo de herencia parece ser la longitud del túnel ureteral submucoso. Datos experimentales realizados en cachorros con RVU han indicado que, además del túnel submucoso, una escasez de fibras nerviosas adrenérgicas puede relacionarse con el mismo. Kiruluta et al.<sup>74</sup>, en 1986, sugirieron que la maduración del sistema nervioso autónomo y el incremento en fibras adrenérgicas coincidían con una disminución en la incidencia de RVU. En 1992, Noe et al<sup>75</sup> indicaron que la transmisión del RVU de padre al hijo es significativa y que el 66% de la descendencia de los padres afectados tenía RVU. Estos autores están de acuerdo en un modo de transmisión genética multifactorial pero, en algunos casos, puede ocurrir de forma autosómica dominante.

Las alteraciones nefrourológicas congénitas derivadas del complejo desarrollo embriológico del sistema urinario y renal, así como una serie de enfermedades multisistémicas de reconocida etiología genética, se denominan en inglés por el acrónimo CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract). El sitio Web Mendelia Inheritance in Man, [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi.db\\_OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi.db_OMIM), presenta una lista de más de 100 síndromes CAKUT reconocidos, muchos de los cuales han sido definidos genéticamente.

Aunque la mayoría de los pacientes con RVU no tienen otras malformaciones orgánicas, se han identificado mutaciones en genes específicos en pacientes con RVU como parte de un síndrome más complejo como los siguientes, englobados en síndromes de herencia mendeliana con hipo/displasia renal<sup>76</sup>:



a) Síndrome coloboma renal. Asocia alteraciones del tracto urinario, oculares y óticas. La mayoría de las alteraciones se observan en el exón 2. Se ha visto en alteraciones aisladas como hipoplasia renal o RVU aislado. Herencia autosómica dominante (locus 10q24-25).

b) Síndrome bronquio-oto-renal. Asocia alteraciones del tracto urinario, auriculares y quiste branquial. Herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable (locus 8q13.3).

c) Síndrome Townes-Brocks. Presenta sordera, dermatopatía, ano imperforado, pulgares trifalanges y alteraciones renoureterales. Herencia autosómica dominante. Se han reconocido 35 mutaciones diferentes (cromosoma 16q1.1).

d) Síndrome hipoparatiroidismo-sordera neurosensorial-enfermedad renal. Es autosómico dominante (locus 10p14-15).

En el reciente estudio de Weber et al<sup>77</sup> realizada en 100 pacientes afectados de RVU primario, el 12% presentaban historia familiar positiva y el 23% anomalías extrarrenales. En este grupo se estudió por reacción en cadena de la polimerasa las secuencias genómicas de ADN para TCF2, PAX2, EYA1, SIX1, y SALL1, así como cribaje para delección de TCF2 y EYA1 (factores de transcripción en diferentes estructuras renoureterales), resultando que se encontraron variantes secuenciales en dichos genes de desarrollo renal en 18 pacientes, la mayoría de ellas en TCF2 y PAX2.

Los estudios sobre comportamiento genético y los posibles locus asociados son escasos por la gran dificultad técnica. Los datos apuntan la hipótesis de que el reflujo vesicoureteral es genéticamente heterogéneo causado por una diversidad de genes diferentes actuando solos o en combinación<sup>76</sup>. Se están investigando múltiples genes candidatos a ser influyentes en el desarrollo del tracto urinario y, por tanto, en la posible aparición de RVU. Algunos de ellos son los siguientes:

a) Uroplakina III (UPKIII). Es una proteína de membrana que juega un papel fundamental en la estructura y función urotelial y, por tanto, parece importante en la aparición de RVU.

b) Roundabout homolog2 (ROBO2). Se trata de un receptor axonal en el blastema metanéfrico de una glicoproteína (Slit2) secretada en la yema ureteral.

c) El enzima convertidor de la angiotensina (ACE) y el receptor Agtr2 parecen tener un papel fundamental en guiar la yema ureteral a su ubicación adecuada. Sin embargo, la mutación de estos solamente no parece dar lugar a la aparición de RVU, por lo que parece, más bien preciso, un gen modificador para el desarrollo del fenotipo<sup>78</sup>.

Todos estos datos apoyan la hipótesis de que el RVU es genéticamente heterogéneo causado por una diversidad de genes diferentes que actúan solos o en combinación<sup>79</sup>.

Una de las experiencias animales con una posible mayor aplicación en la clínica es el desarrollo de anomalías urológicas (RVU, hidronefrosis) y función renal alterada en ratones con disrupción del gen de la uroplakina III<sup>80</sup> que conducen a un urotelio alterado. Parece ser que éste urotelio alterado también puede desempeñar un papel en el desarrollo de RVU en humanos. Se sabe que el urotelio secreta proteínas en la orina, por lo que diferentes patrones de proteínas en orina pueden traducir una mutación genética causante o predisponente de RVU primario (con lo que estas proteínas podrían ser marcadores de este fenómeno). Los estudios realizados se basan en

la secuencia de las moléculas en muestras de orina obtenida de pacientes afectados de nefropatía de RVU<sup>81</sup>. Este es el llamado análisis proteómico de la orina.

Así pues, mientras no existen genes específicos humanos ligados al RVU sí los hay en modelos de ratones, de tal modo que aquellos identificados habría que trasladarlos al mapa genético humano y comprobarlos.

Autores reconocidos optan por el consejo genético a todos aquellos pacientes afectados de síndromes con hipoplasia o displasia renal y herencia mendeliana autosómico dominante, aunque estos tengan una expresividad variable y en ocasiones penetrancia incompleta<sup>77</sup>.

Por lo anteriormente comentado sería de utilidad realizar un perfil genético a aquellos pacientes afectados de RVU con características asociadas como<sup>82</sup>:

a) Síndrome con hipo/displasia renal o fallo renal crónico no explicado por otra causa.

b) Alteraciones extrarrenales que puedan tener algún significado sindrómico.

c) Aquellos con historia familiar de RVU y/o de nefropatía e reflujo.

En el caso de RVU aislado, es preciso advertir que la tasa de transmisión varía entre el 4-7% al 50% según consideremos si se trata de una herencia poligénica o de una herencia autosómica dominante, respectivamente. En estos últimos, no se debe olvidar que no siempre la penetrancia es completa, así como la variabilidad de las manifestaciones.

En los casos de RVU sindrómico la tasa de afectación en padres y en futura descendencia se rige por los patrones clásicos de la herencia, asumiendo que se puede hacer un estudio molecular en el caso de que exista una mutación conocida.

## **2. PATOGÉNESIS DEL REFLUJO VESICoureTERAL**

La patogénesis y efectos de la infección del tracto urinario pueden ser separados en dos componentes, a saber, la patogénesis de la infección y la patogénesis de la cicatriz renal.

### **2.1. Patogénesis de las infecciones urinarias.**

El sistema urinario normal es estéril. Las bacterias uropatógenas proceden de la flora fecal y del área perineal. Si los microorganismos superan los mecanismos de defensa de la vejiga, logran colonizar el tracto urinario inferior. Los factores de virulencia bacteriana y la susceptibilidad del huésped deciden lo que ocurre posteriormente.

### **2.2. Las vías de infección**

#### **a) *Vía ascendente***

En la mayoría de los casos de infección del tracto urinario (ITU), los gérmenes de la flora intestinal del paciente penetran en el tracto urinario a través de la uretra. En condiciones normales, un pequeño número de bacterias alcanza la vejiga pero estos organismos pueden ser eliminados por el vaciamiento vesical y los mecanismos de defensa del huésped. Cuando existen alteraciones del flujo urinario o debido a la propia adherencia de los microorganismos, puede ocurrir que este mecanismo de lavado sea

inefectivo. Además, para causar síntomas la bacteria debe reaccionar con el urotelio ó el riñón de forma que exista una respuesta inflamatoria. En el riñón, siguiendo a la respuesta inflamatoria inicial, existen factores bacterianos y del huésped que determinarán la formación o no de fibrosis y de cicatrices.

#### b) *Vía hematológica*

Se ha considerado clásicamente que la mayoría de las ITU del periodo neonatal son secundarias a una diseminación hematológica, ya que las sepsis por gérmenes Gram negativos son comunes en este periodo. Sin embargo, la microbiología de estas infecciones y la alta incidencia de anomalías del tracto urinario en este periodo, cuestionan si realmente existe una diseminación hematológica o si, en la mayoría de los casos, constituye una infección urinaria ascendente con una bacteriemia asociada.

### 2.3. Los factores bacterianos

A finales de los años 50 se demostró, por primera vez, que la vía más frecuente en la producción de ITU en ausencia de RVU o de obstrucción, es la vía ascendente. Vivaldi et al. comprobaron esa posibilidad al introducir *Proteus mirabilis* en la vejiga de animales de experimentación<sup>83</sup>.

El siguiente paso fue dado por Ellen y Gibbons que realizaron un estudio pionero sobre la adherencia bacteriana. Para producirse una ITU, las bacterias necesitan adherirse a los tejidos correspondientes. Esos autores demostraron que la capacidad de adhesión de *E. coli* a las células de la vejiga es muy superior a la de *S. pyogenes* y, a la inversa, con respecto a las células de la boca<sup>84</sup>.

En 1978, Svanborg y Hansson publicaron que los pili o fimbrias de *E. coli* eran los posibles mediadores necesarios para adherirse a las células epiteliales del tracto urinario<sup>85</sup>.

A principios de los 80, empezó a desarrollarse el concepto de que las bacterias se adherían a las células del urotelio porque éstas eran portadoras de unos receptores específicos que, además, estaban presentes en los hematíes. Así, se comprobó que según el tipo de cepa de *E. coli*, se podía producir una hemaglutinación que era sensible a manosa (MSHA) o que no se afectaba por la misma (MRHA)<sup>86</sup>. Las cepas con hemaglutinación del tipo MRHA estaban más presentes en las pielonefritis (77%) que en las cistitis (35%) y que en las bacteriurias asintomáticas (18%). La representación más importante de las cepas con hemaglutinación del tipo MSHA se comprobó en las cistitis (34%) y era casi inapreciable en las pielonefritis agudas (5%).

La similitud entre los hematíes y las células del urotelio se afianzó al descubrir un proteína común (caracteriza el grupo sanguíneo P) a la que se adherían las fimbrias denominadas, por ello, fimbrias-P. Pues bien, la presencia de cepas de *E. coli* con fimbrias-P era mucho más importante en los casos de pielonefritis (91%) que en los de cistitis (19%) o de bacteriuria asintomática (14%)<sup>87</sup>. A finales de los 80, se conoció que las fimbrias-P median la aglutinación manosa-resistente de los eritrocitos humanos (MRHA) y que otras fimbrias, las tipo 1, participan en la aglutinación manosa-sensible (MSHA). Éstas, las tipo 1 son expresadas tanto por cepas de *E. coli* uropatógenas como por comensales no infectivos. En 41 adultos con cistitis, se evidenció la presencia de anticuerpos contra fimbrias tipo 1 en 31 de ellos (75,6%) y anticuerpos contra fimbrias-P, únicamente en 6 de 18 (33,3%)<sup>88</sup>. A la inversa, Johnson et al. confirmaron

que casi el 100% de las bacterias aisladas que causan sepsis de origen urinario expresan las fimbrias-P<sup>89</sup>.

Todas estas experiencias demostraron que la magnitud de la infección o la colonización del urotelio dependen, además de los factores de susceptibilidad del huésped, de la capacidad infectiva (virulencia) de las cepas implicadas.

Un paso adelante se dio cuando se demostró que las fimbrias-P son portadoras de una adhesina específica que se conecta a sus receptores específicos del urotelio [*Gal(α1-4)Gal-specific papG adhesin*] y es esencial en la patogenia de la infección renal humana<sup>90</sup>. Así, se comprobó que la cepa DS17 causante de pielonefritis expresa la fimbrias-P. En cambio, una cepa mutante, DS17-8, que expresa las fimbrias-P aunque con una delección en el gen *papG*, era incapaz de adherirse al tejido renal. Más tarde, se descubrió que las fimbrias-P son codificadas por un grupo de 11 genes (*pap gene cluster*), entre ellos el gen *papG* ya mencionado<sup>91</sup>.

La cepa de *E. coli* 83972 fue aislada, originalmente, a partir de la orina de una niña que había sido portadora de una bacteriuria asintomática durante tres años. Recientemente, se ha señalado que esa cepa presenta mutaciones en el *foc gene cluster* que codifica las fimbrias F1C por lo que no son expresadas y las bacterias no pueden adherirse al urotelio<sup>92</sup>.

Se ha descrito un mecanismo plausible para explicar las ITU de repetición, especialmente, las cistitis. Las ITU se han considerado típicamente como infecciones extracelulares. Pues bien, recientemente se ha demostrado que *E. coli* uropatógeno invade y se replica en el urotelio de la vejiga y puede formar nichos bacterianos intracelulares (IBCs), también llamados reservorios quiescentes intracelulares (QIRs)<sup>93, 94</sup>. Estos reservorios se localizan en los endosomas (Lamp1) del epitelio de la vejiga urinaria. Estas bacterias adoptan una morfología filamentosas y forman un reservorio en el que se protegen tanto de los antibióticos intracelulares como de la vigilancia inmunitaria del huésped. Rosen et al. detectaron IBCs en el 18% de los pacientes con cistitis y bacterias filamentosas en el 41% de las muestras estudiadas. En los pacientes asintomáticos y en las bacterias Gram-positivas no se demostraron bacterias filamentosas ni IBCs<sup>94</sup>.

#### 2.4. Los factores del huésped

La protección frente a las infecciones microbianas se consigue mediante la cooperación entre las defensas específicas y las innatas. La inmunidad específica requiere una exposición antigénica, que activa a los linfocitos T y B y produce una respuesta especializada con la formación de anticuerpos, mientras que las defensas innatas están presentes en el tejido correspondiente.

La orina puede constituir un medio de cultivo óptimo para un crecimiento bacteriano en situaciones de pH entre 6 y 7, aunque es inhibido cuando el pH es menor de 5,5 o superior a 8. El máximo crecimiento bacteriano aparece con osmolalidades urinarias entre 300 y 1200 mOsm/Kg. Las orinas muy diluidas se asocian con un alargamiento del tiempo medio de generación de las bacterias<sup>95</sup>.

Existen diversos mecanismos de defensa del huésped frente a la invasión bacteriana que podemos dividir en anatómicos, funcionales e inmunológicos<sup>96</sup>.

#### a) Factores anatómicos

La vejiga es un gran reservorio distensible con una capacidad de 20-50 ml. en lactantes, que aumenta a 500 ml. en el adulto. Según se acumula la orina, la vejiga aumenta para acomodarse al aumento de volumen sin un aumento significativo en la presión. En la micción, con la relajación del esfínter externo, la vejiga se contrae para expulsar toda la orina almacenada, dejando un mínimo residuo que en el adulto viene a ser inferior a 20 ml. Cualquier anomalía que produce éxtasis urinario y/u obstrucción, incrementa la predisposición a padecer ITU, ya que las bacterias no pueden ser aclaradas totalmente durante la micción. Existe controversia sobre si la fimosis es causa de ITU en varones<sup>97</sup>. En 1985 Wiswell et al.<sup>98</sup> comunicaron su publicación inicial a cerca de la disminución de la incidencia de infección del tracto urinario en los niños circuncidados comparados con los no circuncidados. Una revisión de un gran número de pacientes mostró una relación entre circuncidados y no circuncidados de un 1.12% versus 0.11%<sup>99</sup>. El interés de ésta publicación venía dado porque un número de estos niños requirieron hospitalización para el tratamiento de pielonefritis clínica.

Wiswell y Geschke<sup>100</sup>, en 1989, insinuaron que, quizás, el prepucio era un error de la naturaleza; mejor que plantear la circuncisión como un remedio, se sugería que el prepucio está colonizado con bacterias anaerobias gastrointestinales no patógenas procedentes de la madre. También encontraron una mayor incidencia de bacteriemia, fallo renal y muerte en los niños no circuncidados con infección del tracto urinario. No obstante, éste estudio tenía un serio defecto y es que no hacía constar si estos pacientes tenían otros factores de riesgo asociado, tales como reflujo vesicoureteral o uropatía obstructiva.

#### b) Anomalías funcionales

Las alteraciones en la función vesical pueden ser debidas a anomalías graves como la vejiga neurógena o a alteraciones menores como la vejiga hiperactiva asociada a prelitiasis, trastornos psicológicos o alteraciones de la conducta. Por encima de los dos años de edad, los niños toman conciencia del acto de la micción y pueden ejercitar voluntariamente su control. Mientras la mayoría de los niños pueden suprimir las contracciones del detrusor, otros tienen contracciones no inhibidas durante su infancia. Para mantener la continencia estos niños adoptan posturas para comprimir la uretra y evitar la incontinencia. La combinación de contracción del detrusor y del esfínter al mismo tiempo, genera altas presiones en la vejiga. Esta situación se conoce como vejiga inestable o hiperactiva y es muy frecuente en niños con hipercalciuria idiopática<sup>101</sup>. No está claro el mecanismo por el que los niños con vejiga hiperactiva desarrollan ITU con una mayor frecuencia<sup>102</sup>.

En otros casos, existen niños que retienen la orina exageradamente. Se suprime la sensación de ganas para la micción cuando la vejiga se llena produciendo una distensión masiva con éxtasis y un pobre vaciamiento. Esta situación se conoce como "vejiga perezosa". A mayor intervalo entre las micciones existe una mayor posibilidad de multiplicación bacteriana.

### c) Factores inmunológicos y respuesta del huésped

La evidencia del papel protector de la respuesta inmunológica en las ITU es incierta. El daño renal permanente puede ser causado más por la respuesta inflamatoria que por el organismo invasor en sí mismo.

- Respuesta humoral. La respuesta inmunitaria involucra primariamente a la IgA secretora que puede jugar un papel mayor en la defensa específica local del tracto urinario humano. La función protectora de la IgA secretora podría ser neutralizada por la producción de proteasas bacterianas capaces de fragmentar la IgA. La inmunidad específica no parece ser importante en facilitar la eliminación de las bacterias del tracto urinario ya que, a menudo, persisten a pesar de los altos títulos de anticuerpos específicos en suero. Además, se ha observado que los pacientes con inmunodeficiencias humoral o celular, raramente padecen ITU<sup>103</sup>. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos frente al antígeno O en el 90% de los niños con una primera ITU y clínica de pielonefritis aguda frente al 5% de los que tenían cistitis. En lactantes menores de dos meses, solamente un 25% mostraron formación significativa de anticuerpos. Se ha comprobado que niveles altos de IgG se relacionan con el riesgo de formación de cicatrices<sup>95</sup>.

- Respuesta inflamatoria. En 1980, Edén y Leffler comunicaron que los glucoesfingolípidos de las células epiteliales de la mucosa del tracto urinario compartidos con los eritrocitos<sup>105</sup>, debían ser los receptores a los que se adhieren las adhesinas presentes en las fimbrias de *E. coli*.

En 1984, se describieron un grupo de ratones que eran incapaces de eliminar las bacterias introducidas en su vejiga, comportándose como portadores asintomáticos con ausencia de respuesta de los neutrófilos<sup>106</sup>. Unos años después, se comprobó que estos ratones eran portadores de mutaciones en el gen que codifica el *Toll-like receptor* 4 (TLR4)<sup>107</sup>.

Posteriormente, se percibió que, en condiciones normales, cuando las fimbrias de *E. coli* se unen a sus receptores glucoesfingolipídicos, reclutan a TLR4 para liberar una señalización transmembrana que desencadena la producción de las citocinas IL-1, IL-6 y, especialmente, de la IL-8<sup>108</sup>.

Si la señalización que induce TLR4 está anulada, los ratones desarrollan un estado de portador asintomático. Estos hallazgos predicen que los pacientes con bacteriuria asintomática, además de unas características particulares bacterianas<sup>104</sup>, pueden tener alteraciones en la función de TLR4. Así, se ha observado en niños con bacteriuria asintomática, en relación con sujetos control, una expresión reducida de TLR4<sup>110</sup>.

La citocina IL-8 incrementa la expresión de su receptor en los neutrófilos, entonces, éstos migran a la barrera epitelial y se desarrolla la leucocituria característica de las ITU. En ratones que no expresan el receptor de la IL-8 (mIL-8Rh KO), los neutrófilos no atraviesan el epitelio y, eventualmente, se acumulan en el tejido subepitelial<sup>111</sup>. Además, los ratones KO para el receptor de la citocina IL-8 (CXCR1) tienen una mayor predisposición al desarrollo de pielonefritis y de cicatrices renales debido a la disfunción en la respuesta de los neutrófilos.

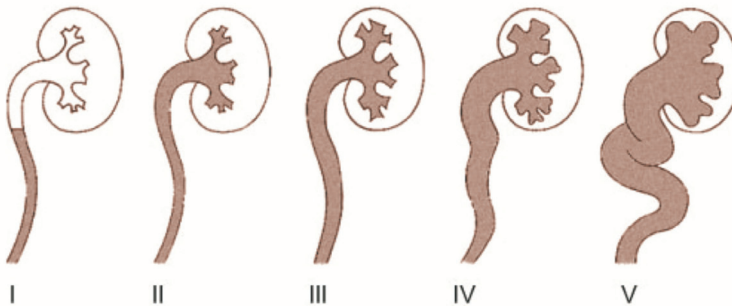
En este sentido, en ni1os propensos a padecer pielonefritis agudas, se ha descrito una expresi3n reducida, con respecto a los controles, del receptor de la citocina IL-8. Recientemente, se han descrito, asimismo, polimorfismos de esta citocina y de su receptor presentes en ni1os que han padecido pielonefritis (DMSA positivo) con respecto a aquellos ni1os con gammagrafía normal (DMSA negativo)<sup>114</sup>.

### 2.5. Otros factores predisponentes

La actividad sexual es uno de los m3s importantes factores de riesgo en el desarrollo de cistitis agudas en mujeres<sup>115</sup>. Las adolescentes sexualmente activas tienen aproximadamente 0.5 episodios de cistitis aguda por persona y a1o<sup>113, 116</sup>. Las cistitis agudas son mucho menos frecuentes en adolescentes varones y su aparici3n sugiere, usualmente, la presencia de alguna anomalía renal<sup>114</sup>. Sin embargo, un peque1o n1mero de adolescentes varones con experiencia sexual desarrollan cistitis no complicadas relacionadas con factores de riesgo como una relaci3n no protegida con una compa1era infectada o en ausencia de circuncisi3n<sup>117</sup>.

### 2.6. Cicatrices renales

La clasificaci3n del reflujo vesicoureteral en cinco grados<sup>118</sup> por el Grupo Internacional de Estudio del Reflujo no incluye el reflujo intrarrenal que consiste en el paso de contraste desde los c3lices a los t1bulos colectores intrapapilares visualiz3ndose como finas estrías que parten desde el c3liz al interior de la papila. (Figura 16).



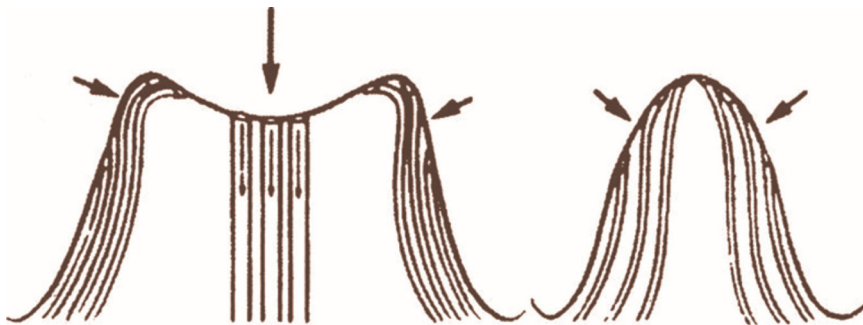
**Figura 16:** Grados de reflujo vesico ureteral seg1n la clasificaci3n internacional.

La producci3n de cicatrices renales implica m1ltiples factores tales como infecci3n urinaria, RVU moderado o severo, reflujo intrarrenal, anomalías del vaciamiento vesical, obstrucci3n funcional del tracto urinario superior y anormal desarrollo intrauterino del par3nquima renal. Hodson y Edwards<sup>119</sup> fueron los primeros en reconocer la frecuente asociaci3n de cicatrices renales en las infecciones urinarias recurrentes. Observaron que las cicatrices eran a menudo polares y asociadas a c3lices en porra. El 97% de los ni1os con cicatrices renales mostraban reflujo vesicoureteral.



Las lesiones irreversibles que se producen en el parénquima renal pueden suceder durante la vida intrauterina o después del nacimiento. Ransley y Risdon<sup>120</sup> propusieron que algunas cicatrices en niños con reflujo vesicoureteral intrarrenal ocurren inmediatamente después de un severo episodio de pielonefritis; lo llamaron efecto "Big Bang". Reconocen que el proceso en algunos casos es más largo. Es lo que definieron como "Little Bangs". Friedland<sup>121</sup> indica que se puede desarrollar en un período de dos años. En la vida postnatal, la lesión cicatrizal se produce por la asociación de RVU e infección urinaria, las cicatrices se producen en los primeros cinco años de vida y excepcionalmente en edades posteriores.

En trabajos realizados en lechones en los que se llevó a cabo el estudio del RVU de baja y alta presión ambos en presencia o no de infección urinaria provocada<sup>122</sup>, se observó que las áreas de parénquima susceptible de reflujo intrarrenal y subsecuente formación de cicatriz renal, eran drenadas por papilas con un área cribosa plana en el centro y cóncava en la periferia y largos túbulos colectores. Estas papilas estaban situadas predominantemente en las regiones polares del riñón. Por el contrario, las papilas en las áreas medias de la médula renal tenían forma de cono y los túbulos colectores desembocan oblicuamente. Las cicatrices ocurrieron sólo en las áreas expuestas a RVU intrarrenal e infección urinaria y no ocurrieron con RVU estéril ni a alta y baja presión. (Figura 17).



**Figura 17:** Anatomía de las papilas de los polos renales (A) y de la zona media renal (B).

Aunque el mecanismo patogénico completo no es aun bien conocido, sí que se saben diversos factores que favorecen la formación de cicatrices renales y su severidad está en relación con el grado del RVU, edad de la primera infección urinaria, número de episodios de pielonefritis, el tipo de bacteria y su capacidad nefritógena, la rapidez con que se instaura el tratamiento antibacteriano y la presencia de reflujo intrarrenal. El paciente que presenta RVU severo, RVU intrarrenal y edad inferior a cinco años, reúne el mayor número de factores de riesgo para el desarrollo de una lesión cicatrizal. Si la edad es inferior a tres años el riesgo es aún mayor. La extensión de la lesión inflamatoria y la fibrosis posterior pueden paliarse instaurando un tratamiento antibiótico en las primeras 24-48 horas tras el inicio del proceso.

Estudios experimentales han demostrado que la respuesta inflamatoria es un factor crítico en el desarrollo del daño renal permanente. Esta respuesta va seguida de una activación del complemento por los lipopolisacáridos bacterianos y una migración quimiotáctica de granulocitos y fagocitosis bacteriana. En el proceso de destrucción bacteriana realizado por los granulocitos, se liberan enzimas tóxicas que causan el daño celular, generándose radicales de oxígeno que son tóxicos para la bacteria, los granulocitos, la célula tubular y el tejido renal circundante, lo que incrementa el daño. Además, el componente de isquemia parenquimatosa focal, secundaria a la agregación intravascular de granulocitos y al edema, hace que se liberen superóxidos que contribuyen al daño intersticial asociado.

Se pueden citar los siguientes factores implicados en la producción de cicatrización renal:

**Citocinas:** Ante la presencia de distintos estímulos antigénicos, como las proteínas bacterianas, se activa la respuesta inmune a través de los linfocitos B y linfocitos T, con la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como principales citocinas mediadoras. La interleuquina 6 amplifica la respuesta inmune activando más linfocitos B y T y siendo coestimulante de la presencia de antígenos. El TNF- $\alpha$  libera radicales libres y enzimas líticas y tiene, además, actividad procoagulante<sup>123</sup>.

**Óxido nítrico:** El óxido nítrico es un mediador de la respuesta inflamatoria sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (NOS) que tiene tres isoformas de las cuales la iNOS es la que predomina a nivel glomerular, mesangial y tubular; activa macrófagos, favorece la apoptosis y a través del factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) produce aumento de la matriz extracelular. En los pacientes que desarrollan cicatrices renales está aumentada la expresión del iNOS, tanto a nivel glomerular, como tubular<sup>124</sup>.

**Prostaglandinas:** Estos lípidos bioactivos, sintetizados mediante la acción del enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) regulan el tono vascular, la homeostasis de sodio y agua, aumentan la secreción de renina y a través del TGF- $\beta$  aumentan la producción de matriz extracelular. Quienes desarrollan nefropatía cicatrizal tienen aumentada la expresión de COX-2 a nivel tubulointersticial<sup>125</sup>.

**Sistema renina-angiotensina:** Interviene en la regulación de la homeostasis cardio-vascular, la tensión arterial sistémica, la homeostasis hidroelectrolítica y el crecimiento y angiogénesis renal, especialmente a través de la angiotensina-II (A-II). El enzima clave es el enzima convertidor de la angiotensina (ECA) localizado en el endotelio vascular, túbulo proximal y en menor cantidad en arteriolas y glomérulos.

El ECA transforma la angiotensina I (péptido inactivo) en angiotensina II, que tiene efecto vasoconstrictor, efecto activador del sistema simpático, inductor del crecimiento vascular y, además, aumenta la producción de fibronectina y matriz extracelular. Asimismo, bloquea la degradación de las bradiquininas (péptidos vasodilatadores). En la nefropatía cicatrizal hay un aumento de la expresión del gen del ECA a nivel glomerular y tubulointersticial, así como un aumento del número de receptores de angiotensina II. Además existen tres genotipos para el gen ECA (localizado en el cromosoma 17) según la presencia (Inserción, I) o ausencia (delección, D) de un fragmento de DNA de 287 pares de bases en el intrón 16: genotipo II, genotipo ID, genotipo DD.

Éste último genotipo se corresponde con los mayores niveles en plasma de renina, mientras que el genotipo II se corresponde con los más bajos. Algún estudio sugiere que existe también correlación entre los distintos genotipos y el desarrollo de nefropatía cicatrizal, aunque esto no se ha corroborado en otros<sup>126, 127</sup>

Tanto la implantación anómala del orificio ureteral en la vejiga como la morfología papilar refluente, pueden tener un carácter hereditario. Esto explicaría la mayor severidad del daño renal en los casos familiares de nefropatía por reflujo.

Macroscópicamente, aparecen en el riñón áreas de fibrosis y adelgazamiento cortical en el segmento correspondiente al cáliz dilatado y deformado, alternando con áreas de parénquima normal. El estudio microscópico del área de la lesión cicatrizal muestra túbulos dilatados y atróficos, fibrosis periglomerular y glomérulos esclerosados. En los túbulos dilatados puede encontrarse la proteína Tamm-Horsfall. En el intersticio, pueden existir infiltrados de células redondas y fibrosis intersticial de extensión variable, tanto a nivel medular como cortical. La alteración vascular característica es la fibrosis perivascular. Las lesiones glomerulares que se desarrollan en las áreas de tejido renal más conservado del riñón cicatrizal presentan un patrón histológico peculiar y se asocian frecuentemente con proteinuria y deterioro progresivo de la función renal residual. Estas lesiones son secundarias a la pérdida de nefronas funcionantes y están en relación con los cambios hemodinámicos intraglomerulares en las que se desencadena un daño estructural del endotelio glomerular, el mesángio y células viscerales del glomérulo. Se ha descrito hipertrofia glomerular y glomeruloesclerosis segmentaria y focal en pacientes adultos y niños con nefropatía por reflujo, en los que existía una reducción severa de la masa renal funcionante.

Durante la vida intrauterina los mecanismos del daño renal suceden en la ausencia de infección. El RVU severo durante el desarrollo fetal del parénquima renal, puede inducir alteraciones de mal desarrollo y displasia. Se entiende por displasia renal a una anomalía embriológica en el desarrollo causada por una alteración en la yema ureteral con un inadecuado desarrollo del metanefros, caracterizado por la presencia de elementos displásicos en las papilas y una desorganización de la arquitectura en la corteza renal.

El término nefropatía cicatrizal, abarca una serie de cambios radiológicos del riñón asociado a reflujo que incluye:

1. Adelgazamiento focal del parénquima renal y unos cálices deformes en forma de porra.
2. Dilatación generalizada de cálices con atrofia parénquimatosas.
3. Deficiente crecimiento renal asociado bien a cicatrices focales o a una atrofia global<sup>128</sup>.

Goldraich et al.<sup>129</sup> apuntó un sistema de gradación para la severidad de la cicatriz renal detectada por el DMSA:

- Tipo 1. No más de dos áreas cicatriciales.
- Tipo 2. Más de dos áreas cicatriciales con parénquima local entre ellas.
- Tipo 3. Disminución del tamaño renal con pocas o ninguna cicatriz en el contorno renal.
- Tipo 4. Riñón atrófico con menos del 10% de función.

Los grados de afectación renal por estudio gammagráfico con DMSA son leve: 40-45%, moderado: 20-40% y grave: < 20%.

Harrison et al. establecieron mediante urografía intravenosa que el adelgazamiento de la capa media del polo superior renal puede ser indicador de RVU<sup>130</sup>; otros signos indirectos pueden ser los cálices en porra y la dilatación ureteral. La presencia de "jet" ureteral en la fase vesical de la urografía intravenosa excluye el RVU.

Los ultrasonidos son un buen instrumento de control del crecimiento y del volumen renal.

Los estudios de cistografía nuclear son buenos para el seguimiento anual del RVU, no tanto para su clasificación en grado, ni para reconocimiento de anomalías uretrales o divertículos vesicales.

El Tecnecio 99m ácido dimercaptosuccinico (99m Tc DMSA) es la mejor técnica para visualizar el tejido cicatrizal y medir la función renal.

### **2.7. Displasia renal**

Los efectos de la obstrucción del tracto en el feto tienen una importancia fundamental ya que a menudo irá asociado a la presencia de displasia renal del riñón afectado por la obstrucción.

La displasia renal puede ser el resultado de la obstrucción e incremento de la presión intrapiélica, de una anomalía de las ramas de la yema ureteral o de una alteración de la unión entre la yema ureteral y el metanefros. Existen discrepancias entre los modelos de animales en cuanto al mecanismo de producción de la displasia. La obstrucción completa, en embriones de pollo, antes de iniciarse la nefrogénesis no da lugar a displasia. Sin embargo, en el feto de cordero, la obstrucción a mitad de gestación sí produce cambios compatibles con displasia. Si se produce más tarde no ocurren dichos cambios. Esto haría pensar que, en animales, el tiempo y la severidad de la obstrucción podrían influir en la morfogénesis y la función renal<sup>131</sup>.

En estudios de fetos humanos con obstrucción severa del tracto urinario inferior, como las válvulas o la estenosis de uretra, se han encontrado diferentes anomalías del desarrollo nefrogénico:

- 1) Cese precoz de la nefrogénesis.
- 2) Desaparición temprana del blastema metanéfrico o su diferenciación en los miofibroblastos.
- 3) Incremento precoz del mesénquima intersticial con una amplia expresión de la actina- $\alpha$ -músculo liso por las células mesenquimales.
- 4) Elementos típicos de displasia, como nidos de cartílago, aunque no en la cantidad que podría esperarse de la alteración del desarrollo.
- 5) Presencia de células mesenquimales rodeando los primitivos conductos.
- 6) Presencia de quistes corticales y medulares.
- 7) Glomérulos dismórficos.
- 8) Túbulos corticales poco diferenciados.
- 9) Escasez de túbulos medulares.

Todas estas alteraciones podrían producirse tanto por la propia obstrucción y su efecto como por anomalías en el desarrollo temprano de las yemas ureterales o del blastema metanéfrico<sup>132</sup>. Esto tiene implicaciones muy importantes puesto que si las alteraciones producidas fueran solamente por la hiperpresión, la acción directa y precoz encaminada a liberar la obstrucción podría beneficiar el desarrollo del riñón fetal. Por el contrario, una anomalía en el desarrollo de la nefrogénesis de tipo primario no respondería a dichas actuaciones. Lo razonable es que ambas posibilidades fisiopatológicas coexistan, como lo demuestra el hecho de que no en todos los casos de derivación intraútero, realizada de forma precoz en fetos con obstrucción uretral, se han obtenido resultados beneficiosos.

Independientemente de cuál sea el mecanismo fisiopatológico causal, se acepta que cuanto más precoz es la obstrucción en la vida fetal, mayor es la interferencia con la morfogénesis renal y, por lo tanto, con la presencia de cambios irreversibles propios de la displasia renal. Cuando estos cambios tienen lugar en el período postnatal, interferirán con la maduración del riñón, alterando el crecimiento renal.

Durante la vida intrauterina, los mecanismos de daño renal suceden en ausencia de infección. El RVU severo durante el desarrollo fetal del parénquima renal puede inducir alteraciones de mal desarrollo y displasia explicadas por la ectopia ureteral. Se encuentran con mayor frecuencia en los casos en que la implantación ureteral en la vejiga es muy lateral o muy caudal. En estos casos tanto el RVU como la displasia son la expresión de una malformación del tracto urinario. Al reflujo estéril, por tanto, se asocia daño renal durante la vida intrauterina.

Estudios experimentales han demostrado que las alteraciones anatomopatológicas, encontradas en la nefropatía por reflujo, pueden producirse después del nacimiento en casos de RVU severo estéril y reflujo intrarrenal, en los que se provoca una obstrucción del cuello vesical que da lugar a una elevada presión intravesical intermitente. En estas circunstancias, en épocas precoces de la vida postnatal, el riñón inmaduro podría desarrollar un daño irreversible en ausencia de infección del tracto urinario<sup>133</sup>.

### **2.8. Insuficiencia renal crónica. Hialinosis segmentaria y focal**

El grado de la pérdida de la función renal en la nefropatía por reflujo suele relacionarse con la intensidad y la extensión de las cicatrices parénquimatosas. La nefropatía por reflujo es la causa de fracaso renal terminal en un 5-10% de los pacientes adultos y entre el 12-24% de los niños menores de 16 años, que inician un tratamiento sustitutivo en Europa.

La pérdida progresiva de la función renal está casi siempre asociada a la proteinuria progresiva. El curso de la enfermedad no se modifica con la corrección quirúrgica del RVU ni por el control de los episodios de infecciones del tracto urinario. El declive progresivo de la función renal y el incremento progresivo de la proteinuria se asocia, en el 90-100% de los casos, con lesiones glomerulares en las áreas no cicatriciales del parénquima renal del tipo de la hipertrofia glomerular y/o glomeruloesclerosis segmentaria y focal con o sin hialinosis<sup>134</sup>. Torres et al.<sup>135</sup> han descrito que el incremento de matriz y/o celularidad mesangial son lesiones precoces y sin relación con la intensidad

de la proteinuria, mientras que la glomeruloesclerosis está presente en los pacientes con proteinuria, progresión y deterioro de la función renal.

El pronóstico en la vida adulta de la nefropatía por reflujo, diagnosticada y tratada en la edad pediátrica, no está del todo esclarecido. En 1996, un grupo de estudio de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica valoró a 67 pacientes mayores de 18 años con nefropatía de reflujo, 57 bilaterales y 10 sobre riñón único. Se estudió la afectación cicatricial por UIV y/o DMSA y con ecografía renal. Los parámetros analizados (filtrado glomerular estimado, hipertensión arterial, proteinuria y capacidad de concentración urinaria), se estudiaron en el momento del diagnóstico, en la adolescencia y en el estudio final. Se encontró un incremento acumulativo de los pacientes proteinúricos y de los que desarrollaron fracaso renal terminal a lo largo de la evolución. Se buscaron los factores de riesgo en la progresión de la nefropatía por reflujo, encontrándose que la proteinuria, especialmente la presencia evolutiva de la proteinuria significativa ( $> 4\text{mg/m}^2/\text{h}$ ), era el factor más evidente para el desarrollo progresivo del fallo renal crónico.

Se analizó también la relación entre la presencia de insuficiencia renal crónica, proteinuria e hipertensión y grado de cicatrices renales, observándose que, a largo plazo, el porcentaje de los enfermos con riesgo de desarrollar proteinuria y fallo renal fue significativamente mayor en los que tenían una mayor afectación renal cicatrizal, no existiendo esta relación para la aparición de hipertensión. La intervención antirreflujo precoz y la ausencia de infección urinaria evolutiva no modificaron la progresión de la enfermedad. Este estudio permitió conocer la tendencia a la progresión de la nefropatía por reflujo padecida en la infancia, progresión más significativa cuanto mayor es el daño cicatrizal inicial. El factor de riesgo más significativo fue la presencia de la proteinuria. Ni el control de las infecciones urinarias ni el de la hipertensión, a lo largo de la evolución, evitaron dicha progresión.

La proteinuria y las lesiones glomerulares en la nefropatía por reflujo se piensa que pueden explicarse por diversos mecanismos tales como el daño glomerular inmunológico, el atrapamiento de las macromoléculas y la disfunción mesangial, las lesiones vasculares de hipertensión y las alteraciones hemodinámicas que favorezcan una situación de hiperfiltración. Dillon Mj. y Goonasekera CDA. han sugerido que las alteraciones hemodinámicas intraglomerulares pueden estar mediadas por el sistema renina-angiotensina<sup>134</sup>. El uso selectivo y precoz de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina podría contribuir a modificar las alteraciones hemodinámicas, tener un efecto antiproteinúrico y mantener la tensión arterial en un buen control (percentil 50-75 para la edad). Es probable que su utilización pueda ayudar a preservar la función renal durante más años. El uso precoz, cuando aparece microalbuminuria, podría en el futuro modificar el curso y la progresión de la enfermedad.

## 2.9. Ultraestructura de la unión vesicoureteral

Baskin et al.<sup>137</sup>, en un estudio realizado sobre embriones de ratas, observaron que las interacciones epitelio-mesenquimales son necesarias para el desarrollo del músculo liso vesical. Los cambios en la configuración del uréter indican una progresiva transformación del mesénquima alrededor del tubo epitelial a músculo liso.

Oswald et al.<sup>138</sup> observaron, en fetos humanos, un incremento lineal continuo del mesénquima de la pared del uréter hacia el músculo liso. El espesor del uréter distal e intravesical aumentan de 8,98  $\mu\text{m}$ . y 11,25  $\mu\text{m}$ . por semana, respectivamente y el túnel intravesical crece 97,4  $\mu\text{m}$ . por semana. Durante un primer periodo mesenquimal (8-12 semanas), la pared del conducto metanéfrico pre e intravesical consiste en mesénquima indiferenciado. En un segundo periodo (13-20 semanas), puede diferenciarse y predomina un mesénquima condensado. El tiempo de diferenciación del músculo liso en el uréter distal se desconoce.

Hasta fechas recientes se ha incidido más en el estudio detallado de la morfología, arquitectura, marcadores de inflamación crónica y distribución y composición del colágeno en el músculo liso ureteral y se ha dedicado menos atención a la posible insuficiencia congénita muscular del uréter distal refluente y de los cambios en la matriz extracelular (ECM), así como al proceso de remodelado e inervación de la parte intravesical del uréter. La ECM tiene una composición biológicamente activa y dinámica, estructural, adhesiva y contra-adhesiva de proteínas embebidas en una base de glucosaminoglicósidos y proteoglicósidos. Las células del músculo liso participan en la transformación de la ECM debido a la producción local de varias proteasas y sus inhibidores; posiblemente, éstas células del músculo liso ureteral participan en la reparación y resíntesis de la estructura proteica de la matriz, influyendo sobre la actividad proteolítica de otras células tipo y pueden por otra parte, tener un efecto sobre la progresión del proceso de maduración de los uréteres refluente<sup>139</sup>.

Oswald et al.<sup>140</sup>, basados en datos morfológicos de 29 unidades de uréteres refluente, vieron que el músculo liso de los mismos en su parte distal, tiene menos  $\alpha$ -actina, miosina y desmina, así como, morfología de displasia, atrofia e irregularidad de las fibras del músculo liso en la unión vesicoureteral. Además se aprecian cambios de la inervación asociados a un remodelaje en la ECM, asociado a modificaciones en la composición del colágeno de la ECM que disminuye de una relación normal de músculo/colágeno 1:0,3 a 1:3. El incremento del colágeno tipo I y el menor incremento del tipo III puede indicar una mayor síntesis de colágeno por los fibroblastos intersticiales, propio de estadios posteriores de las lesiones fibróticas<sup>141</sup>. Todo ello conduce a que el mecanismo valvular activo no sea efectivo. Incluso, en los grados menores de RVU existía desintegración del músculo liso en la periferia y en el interior de la pared muscular pero no había correlación significativa entre el grado del daño de la pared muscular ureteral y el grado de RVU, mientras que algún grado de daño pudo ser encontrado en todos los casos de RVU.



Las células que sufren una muerte programada son rápidamente fagocitadas sin inducir inflamación<sup>142</sup>, ya que no hay células inflamatorias, (linfocitos T y B), en la ECM típicas de los procesos de necrosis; la eliminación celular por apoptosis es una hipótesis admisible. La mayor actividad de macrófagos, marcados con CD68+, da cuenta de la supresión eficaz de las células dañadas y se considera un contrapunto de la apoptosis. Es evidente que en los casos de lesión muscular o displasia, las células CD68+ infiltran el tejido dañado, limpian restos celulares y reemplazan haces musculares por tejido conectivo<sup>143</sup>. La propiedad de estos macrófagos para detectar diferencias en la combinación específica, la concentración y la distribución de los componentes de la matriz, sugiere que la alteración en la homeostasis de la ECM puede conducir al remodelado del uréter distal.

Las metaloproteinasas (MMPs) son una familia de enzimas proteolíticas clasificadas como colagenasas intersticiales del grupo de las endopeptidasas, capaces de degradar muchos, sino todos, los componentes de la ECM. Son secretadas por las células del tejido conectivo de origen mesenquimal tales como fibroblastos, mioblastos y monocitos derivados de macrófagos; tienen funciones fisiológicas importantes en el proceso de curación de las heridas y en la angiogénesis. Algunas MMPs son neurotóxicas, por degradación de las proteínas de la ECM como el colágeno tipo I; esta citotoxicidad de la metaloproteinasa-1 (MMP-1) es probable que actúe sobre las neuronas del uréter en la unión vesicoureteral. No es posible saber en la actualidad si existe ausencia congénita neuronal en la parte distal intravesical ureteral<sup>144</sup>. El aumento de síntesis de MMP-1 es estimulado por varias citoquinas liberadas por los macrófagos<sup>145</sup>, como el factor- $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y el factor de transformación de crecimiento- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) que favorecen la fibrosis y la destrucción de tejido. Las citoquinas, también promueven la síntesis de los factores de crecimiento que regulan el desarrollo muscular y neuronal, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento-1 similar a la insulina (IGF-1).

También, se ha apreciado un descenso significativo de las células neuronales en la parte más distal de los uréteres refluientes, por la disminución de la proteína S-100+, marcador específico de la red neuronal intramural. Considerando que la innervación intacta es un prerrequisito para la morfogénesis normal del músculo liso intravesical, el defecto de innervación puede tener un impacto adicional sobre la patogénesis del mecanismo antirreflujo activo.

Oswald et al<sup>146</sup>. mostraron que la producción de matriz de MMP-1 y la actividad de los macrófagos marcados por CD68+, era mayor en la ECM cuatro veces (161 vs. 42) y dos veces (30 vs. 18) respectivamente en la parte más distal de los uréteres refluientes y en los fascículos de la capa muscular superficial, con respecto a los controles.

En un estudio comparativo realizado en 28 niños intervenidos por RVU y una muestra control de uréteres terminales procedentes de 14 autopsias realizadas a niños de similar edad, se encontraron diferencias significativas en el patrón de las citocinas en los pacientes con RVU en relación al grupo control<sup>147</sup>. El TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$ 1 estaban aumentados en los niños que tenían RVU. Por el contrario, el NGF, el IGF-1 y el VEGF predominaban en el grupo control. En el tejido conectivo de los uréteres refluientes el

VEGF, IGF-1 y NGF, estaba disminuido, mientras que en las regiones sanas existían valores más altos.

El TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$ 1 inducen la apoptosis en las células del músculo liso, lo que produce una disminución de la contractilidad<sup>148</sup>. La isquemia favorece la síntesis de TNF- $\alpha$ . La microperfusión está disminuida en el RVU, probablemente optimizando la apoptosis<sup>149</sup>.

El VEGF está disminuido, por lo que empeora la angiogénesis, el crecimiento nervioso y la sinapsis<sup>150</sup>. Las citocinas que favorecen el crecimiento en las células del músculo liso y la orientación neuronal (IGF-1, NGF) son, también, menos abundantes en el RVU.

El IGF-1 es mitógeno para las células del músculo liso durante la embriogénesis y en el periodo postnatal<sup>151</sup>, modifica el fenotipo de las células del músculo liso y mejora el comportamiento contráctil. Además, estimula el consumo de glucosa, la síntesis protéica, la contractilidad y estimula la neoangiogénesis<sup>152</sup>. Asimismo, regula el crecimiento neuronal y el gasto energético<sup>153</sup>; la reducción en el consumo de glucosa conduce a una disfunción mitocondrial, agotamiento energético y apoptosis. La reducción en la producción de IGF-1 produce un empeoramiento de la vascularización ureteral y de la función de la célula del músculo liso y provoca una innervación aberrante, como se observa en el RVU primario. El IGF-1 puede ser esencial para el desarrollo y la integridad de la red neuronal de la unión vesicoureteral.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es clave en la fisiología neuronal, se requiere para la dirección y diferenciación neuronal. Particularmente, las neuronas colinérgicas dependen de él para su supervivencia. Su disminución en el RVU puede atenuar la actividad colinérgica y producir una disfunción contráctil. Su privación implica muerte neuronal, reducción de ganglios y de las fibras nerviosas.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el NGF están interrelacionados, regulando la vascularización y la innervación. Mientras el VEGF es neurotrópico y neuroprotector, el NGF estimula la angiogénesis. En correspondencia, la densidad de los microvasos y la innervación están disminuidas en la unión vesicoureteral en el RVU. El RVU se considera congénito debido a la disfunción en la unión vesicoureteral. Los tejidos pobremente desarrollados, muestran defectos en el metabolismo del factor de crecimiento, mientras que las alteraciones concomitantes en la ECM sugieren el remodelado de su tejido.

En un trabajo mencionado más arriba<sup>147</sup> se estudiaron, además, las proteínas de la ECM sugestivas de remodelado activo como la tetranectina, la tenascina y la fibronectina que inducen el crecimiento y el remodelado e interactúan con las células del músculo liso.

La tetranectina es un marcador de miogénesis, de regeneración y de diferenciación muscular. Activa la plasmina iniciando la proteólisis por la vía de las metaloproteínas<sup>154</sup>. En ese estudio, el contenido de tetranectina en el grupo control estaba reducida y limitado al tejido conectivo intramuscular y subepitelial<sup>147</sup>. En cambio, en los casos de RVU se observó en el citoplasma y en la membrana de la célula del músculo liso, lo que indica desarrollo o regeneración muscular. Por tanto, parece ser específica para el RVU.

La tenascina se vio en el urotelio de ambos grupos<sup>147</sup>. En las células del músculo liso (citoplasma y membrana) y, en el tejido conectivo, solo se demostró en los casos de RVU. La acumulación de tenascina en la célula fue específica de regiones con pérdida muscular. La tenascina como la tetranectina están principalmente restringidas a la embriogénesis y al remodelado<sup>155</sup> y actúan sobre los receptores tirosinaquinasa por la vía del factor de crecimiento, regulando el crecimiento y la producción de ECM. La tenascina promueve la migración de fibroblastos, mejora la capacidad mitógena y la movilidad celular, favorece la síntesis de colágeno y desorganiza la función sinticial. Por lo tanto la tenascina puede ser una molécula clave para entender el desajuste que sucede en el RVU.

La fibronectina se detectó de forma notoria en los niños con RVU; no así, en los controles<sup>147</sup>. La fibronectina se encontró principalmente en las zonas con pérdida de musculatura produciendo contracción del tejido por la vía de los miofibroblastos<sup>156</sup>. En el grupo control se localizó en el tejido conectivo separando haces musculares. La fibronectina mejora el potencial de las citocinas, promueve el remodelado de la ECM, regula el depósito de colágeno contribuyendo a la rigidez ureteral. El aumento de rigidez y la pérdida de contractilidad imposibilitan un buen funcionamiento del mecanismo valvular de la unión vesicoureteral, lo que favorece la aparición del RVU.

No se ha visto correlación entre el grado de expresión de MMP-1, la acumulación de macrófagos CD68+ o la degradación de la actividad neuronal y el grado de RVU.

Todos estos supuestos dicen, los autores del trabajo<sup>147</sup>, que son hipotéticos y complejos por el hecho de ser investigados solo en niños con RVU persistente. Consideran los datos como preliminares y que se requieren estudios de biología molecular, así como, estudios centrados en el crecimiento y metabolismo de la célula del músculo liso y su interacción con la ECM para clarificar la fisiopatología del RVU primario.

Estas anomalías de desarrollo pueden ser secundarias a una desorganización congénita de la unión vesicoureteral que conduce al desarrollo de fibrosis en lugar de una maduración funcional.

Los autores concluyen que en el RVU se observan distintos cambios en la arquitectura de la unión vesicoureteral, en los que se incluyen la pérdida de células del músculo liso, elementos neurales y vasculares que condicionan un fallo en el adecuado cierre del uréter intravesical y permiten el desarrollo de RVU<sup>147</sup>. Por tanto, la unión vesicoureteral posee un microentorno extracelular particular que refleja un remodelado activo. Mientras que las citocinas profibróticas y las proteínas de la ECM están reguladas, un número importante de células de músculo liso ureteral relacionadas con factores de crecimiento, disminuyen en la pared del uréter refluente. Todas estas anomalías pueden conducir a un incremento del depósito de colágeno, la desorganización en la capa de músculo liso y a una extensa fibrosis, que conduce a una alteración del mecanismo valvular activo de la unión vesicoureteral y provoca la aparición de RVU.

### 3. REFLUJO VESICoureTERAL Y FUNCIÓN RENAL

#### 3.1. Defecto de la capacidad de concentración urinaria

En la práctica diaria, es conocido que en los trastornos nefrourológicos, mucho antes de que aparezca daño glomerular y ascenso de los niveles de urea o de creatinina, puede existir deterioro de diversos marcadores de la función tubular renal, especialmente, de la capacidad de concentración renal. Muchas nefropatías que cursan con filtración glomerular (GFR) normal, especialmente, tubulopatías, uropatías obstructivas y reflujo vesicoureteral, cursan con defecto de la capacidad de concentración. Las causas más frecuentes de defecto de la capacidad de concentración renal en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario N<sup>a</sup> Sr<sup>a</sup> de Candelaria fueron<sup>157</sup>:

##### *Defectos permanentes*

Malformaciones renales y de vías urinarias. Nefropatía de reflujo (41,2%)  
 Secuelas de pielonefritis o infección urinaria no asociadas a malformación (19,6%)  
 Tubulopatías (13,7%)  
 Enfermedades hereditarias que conducen a insuficiencia renal crónica (11,8%)  
 Diabetes insípida hipofisaria (9,8%)  
 Varios (3,9%)

##### *Defectos transitorios*

Pielonefritis agudas (35,8%)  
 Polidipsia primaria (17%)  
 Nefropatía túbulo-intersticial por nefrotóxicos (15,1%)  
 Malformaciones renales y de vías urinarias (15,1%)  
 Varios (17%)

El proceso causal de la insuficiencia renal crónica (IRC) suele lesionar los mecanismos de conservación de sodio y agua y hacerlos relativamente ineficaces debido al notable incremento de filtrado que debe «pasar» por cada nefrona intacta, lo que se traduce en un defecto de la capacidad de concentración urinaria. La consecuencia es poliuria y polidipsia desde etapas tempranas de la IRC.

García Nieto et al.<sup>158</sup> realizaron un estudio en el que querían conocer si una osmolalidad urinaria máxima normal garantiza, asimismo, una capacidad de filtración glomerular normal. Se recogieron los datos de 160 niños (81V, 79M) con una edad de 7,53±4,20 años (rango: 1-19 años)

Los diagnósticos por los que eran controlados en las consultas externas del hospital eran: reflujo vesicoureteral (n=43), hipercalciuria idiopática (n=28), otras uropatías (n=25), infección urinaria (n=16) y miscelánea (n=48). Se recogieron los valores de la osmolalidad urinaria máxima (Uosm) obtenida tras la administración de 20 µg de 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina, DDAVP) por vía nasal, el filtrado glomerular renal (GFR) calculado según la fórmula de Schwartz [creatinina plasmática (mg/dl) x 0,57/talla (cm)], el volumen urinario corregido por 100ml. de GFR

( $V/GFR = \text{creatinina plasmática} \times 100 / \text{creatinina urinaria}$ ) y los niveles plasmáticos de creatinina y de ácido úrico. Todos los pacientes con IRC ( $GFR < 80 \text{ ml/min/1,73 m}$ ) tenían defecto de la capacidad de concentración renal ( $U_{osm} < 835 \text{ mOsm/kg}$ ) ( $n=14$ ; 8,7%). Otros 43 pacientes, tenían una ( $U_{osm}$ ) reducida aunque con GFR normal (26,9%). En los 103 restantes (64,3%), ambas capacidades funcionales renales eran normales.

El límite máximo de osmolalidad urinaria ( $U_{osm}$ ) en los pacientes con IRC fue de 486 mOsm/Kg. Sólo cuatro pacientes sin IRC tuvieron valores de osmolaridad urinaria máxima por debajo de dicho límite. Los diagnósticos de estos cuatro eran: nefronoptosis, oxalosis, síndrome de Bartter y diabetes insípida nefrogénica.

La sensibilidad de la prueba de concentración para detectar IRC fue del 100% y la especificidad del 70,5%. El valor predictivo negativo fue, asimismo, del 100%.

Los pacientes con defecto de concentración mostraron valores de  $V/GFR$  significativamente más elevados que aquellos sin defecto ( $3,17 \pm 3,86$  vs.  $0,84 \pm 0,49 \text{ ml/100ml GFR}$ ;  $p < 0,01$ ). Se observó correlación directa entre  $U_{osm}$  y GFR ( $r: 0,61$ ;  $p < 0,01$ ;  $n=160$ ) e inversa entre  $U_{osm}$  tanto con  $V/GFR$  ( $r: -0,65$ ;  $p < 0,01$ ;  $n=141$ ) como con los niveles de uricemia ( $r: -0,46$ ;  $p < 0,01$ ;  $n=91$ ).

En resumen, todos los pacientes con IRC mostraron un defecto de concentración importante ( $U_{osm}$  menor o igual a 486 mOsm/Kg). A la inversa, una capacidad de concentración normal se acompañó de tasas de GFR normales. Además,  $V/GFR$  es un parámetro de cálculo simple que se relaciona significativamente con la capacidad de concentración renal.

### 3.2. Microalbuminuria

El estudio cualitativo de la proteinuria utilizando electroforesis, inmunodifusión radial, etc., permite la diferenciación entre las diversas proteínas urinarias siendo especialmente útil para clasificar a la proteinuria de tubular o glomerular.

Se destacan, por su utilidad clínica, la investigación de:

a) Microalbuminuria. Consiste en la detección de pequeños incrementos de albúmina urinaria. Constituye un fiel marcador de "proteinuria glomerular". Por ello su determinación se utiliza como signo precoz de afectación glomerular en situaciones que cursen con hiperfiltración (nefropatía diabética, nefropatía de reflujo). En nuestro hospital, son normales los valores del cociente microalbúmina/creatinina, en primera orina del día, inferiores a  $2.3\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ .

b)  $\beta 2$  microglobulina, lisozima, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, como índices de "proteinuria tubular". De éstas la más comúnmente determinada en niños es la  $\beta 2$  microglobulina, ya que a causa de su pequeño tamaño y bajo peso molecular (11.800 daltons) es filtrada sin restricción a través del glomérulo. La concentración urinaria de  $\beta 2$  microglobulina no debe de exceder los  $400\mu\text{g}/\text{l}$  después de los tres meses de edad (en el recién nacido puede ser de hasta  $4\text{ mg}/\text{l}$ ). La relación albúmina/ $\beta 2$  microglobulina (mg/mg) es aproximadamente 30/200 en la orina normal, de 1.000-1.500 en la proteinuria glomerular y menor de 300 en la proteinuria tubular. La excreción fraccional (relación entre el aclaramiento de  $\beta 2$  microglobulina y el de creatinina en recién nacidos debe ser inferior al 12% y en niños mayores de 3 meses inferior al 0,4%. La determinación de lisozima se utiliza menos por su rango de variabilidad. Usualmente es de  $1\text{g}/\text{día}$  pero puede exceder de  $4,5\text{g}/\text{día}$ .

c) Índices de selectividad. Permiten investigar la permeabilidad glomerular a diferentes proteínas en función de su peso molecular. Relaciona el aclaramiento de proteínas de alto (IgG) y bajo (transferrina, albúmina) peso molecular. El índice de Cameron:  $\text{IgG urinaria} \times \text{transferrina plasmática} / \text{IgG plasmática} \times \text{transferrina urinaria}$ , determina la relación entre el aclaramiento de IgG y el de transferrina. Un índice  $< 0,2$  y, preferiblemente,  $< 0,1$  indica proteinuria selectiva y un valor  $> 0,2$  proteinuria no selectiva. Una proteinuria selectiva es característica de la nefropatía a cambios mínimos, mientras que la no selectiva es propia de lesiones glomerulares complejas<sup>159</sup>.

### 3.3. N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (NAG)

Es un marcador de función tubular proximal. Cuando existe agresión celular a ese nivel, pasa a la luz tubular con lo que se elevan sus niveles urinarios. Podemos encontrarla elevada en casos de obstrucción de la vía urinaria y en los de reflujo vesicoureteral, sobre todo si existe nefropatía cicatrizal<sup>160</sup>. Es menos sensible que los dos primeros marcadores, aunque es más específica<sup>161</sup>. Los valores de normalidad se suelen dar como cociente calculado con respecto a la creatinina en una muestra correspondiente a la segunda orina del día (NAG/Cr)<sup>162</sup>.

## 4. TRATAMIENTO

### 4.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico o conservador, se basa en el principio de que el RVU presenta con frecuencia una resolución espontánea y de que la morbilidad o las complicaciones pueden prevenirse sin un tratamiento invasivo. El objetivo del mismo es evitar las pielonefritis que, a través de una doble reacción inmunológica- inflamatoria, puede provocar daño renal y el riesgo de cicatriz renal.

Se está en disposición de este tratamiento en función de la edad del niño. Cuanto menor es, mayor probabilidad hay de que se resuelva el RVU por razones anatómicas y funcionales. Desde el trabajo comunicado en 1961 por Hutch<sup>39</sup> se conoce el aumento del tramo del uréter intravesical con la edad. En los trabajos comunicados por Oswald et al.<sup>138, 140</sup> en 2003, se comprobó la relación positiva lineal entre edad gestacional y el crecimiento tanto del espesor del mesenquima como de la longitud del músculo liso del uréter distal intravesical. En el estudio realizado por métodos morfológicos e inmunohistoquímicos del uréter distal intravesical en 24 unidades refluyentes de grados II al V, se observó displasia, atrofia y desestructuración de la arquitectura de las fibras del músculo liso con un concomitante incremento de los depósitos de colágeno y disminución del aporte neural intramural que pueden conducir a que la contracción simétrica de la capa del músculo liso más distal del uréter no sea capaz de crear un mecanismo valvular activo que impida el RVU. El trayecto intramural del uréter mide 5 mm. al nacimiento y alcanza el recorrido adulto, de 20 mm., a los 12 años.

Los cambios estructurales y de inervación del mecanismo de la micción alcanzan su madurez a los dos o tres años y favorecen la competencia de la unión vesicoureteral. Por encima de los tres años, si no hay infección de orina y persisten síntomas urinarios tales como polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia, indican una posible alteración funcional que debe de ser tratada con los fármacos adecuados tras la realización de un estudio urodinámico.

Según el ya clásico trabajo de Elder<sup>163</sup> la evolución del reflujo vesicoureteral es en los cinco primeros años de vida como sigue. Los grados I-II evolucionan a la curación en un 80%; el grado III, si es bilateral solo se curará el 20%, pero si es unilateral lo hará el 70%; el grado IV bilateral tiende a la resolución en un 10% y el unilateral en un 60% y el grado V tiende a la resolución espontánea raramente.

Las medidas que sigue el tratamiento médico u observante comprenden:

a) Reeducación miccional haciendo orinar al niño de forma pautada llevando un horario y sin postponer el momento de orinar por el juego o por la obligación escolar.

b) Tratar el estreñimiento si existe y mantener higiene perineal sobre todo en niñas.

c) Profilaxis antibiótica nocturna continua a 1/3 de la dosis terapéutica<sup>164</sup>, autores como Bailey opinan que se debe de dar de forma continuada hasta los 5 años de edad, por encima de la misma solo se deben tratar las infecciones con bacteriuria sintomática. La actual Guía de Práctica Clínica del RVU primario<sup>165</sup> no recomienda la profilaxis antibiótica generalizada a niños con RVU primario con grados I-III, aunque si a los que teniendo esos grados presentan ITU febriles de repetición. En cambio reco-



mienda la profilaxis antibiótica durante un año o hasta el primer control cistográfico en niños con RVU primario grados IV-V. En los casos de bacteriuria asintomática no es necesario el tratamiento, pues comporta una selección de las cepas contaminantes con el aumento de morbilidad consecuente.

Los fármacos elegidos han de poseer las siguientes propiedades: alcanzar altas concentraciones en orina, gozar de actividad frente a gérmenes Gram negativos, no alterar la flora intestinal y periuretral, desarrollar mínimos efectos secundarios, administrarse con facilidad y ser de bajo coste.

d) Tratamiento médico si ocurre infección del tracto urinario clínica, analítica y bacteriológicamente comprobado.

e) Añadir anticolinérgicos si existe inestabilidad vesical.

#### 4.2. Tratamiento quirúrgico

Se comenzó a desarrollar en la segunda mitad del siglo XX cuando Hutch describió su técnica "Hutch-I"<sup>18</sup> en 1952 (Figura 18), de aplicación en parapléjicos, con la idea de alargar el trayecto submucoso ureteral y crear una válvula antirreflujo. Desde entonces, se han desarrollado multitud de técnicas en las que los principios básicos se centran en crear un túnel submucoso que guarde una proporción 1/3 entre la sección del uréter y la longitud del túnel, siendo éste entre dos y cinco centímetros. Actualmente, se ha visto que ésta relación es menor<sup>140</sup> y para el reimplante vesicoureteral será suficiente la creación de un túnel con menor relación longitud/diámetro, como la que realizan autores por medio de ureteroneocistostomía extravésical seromuscular, con un túnel 3:1 en anchura con respecto al ureter y un ratio de 1:1 entre longitud y diámetro del ureter<sup>166</sup>.

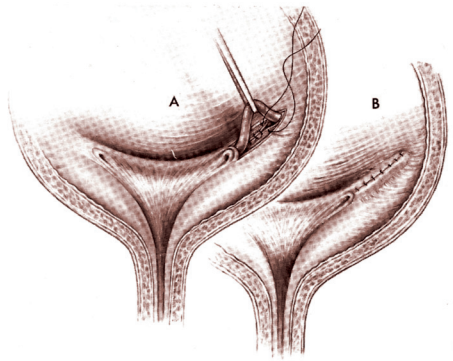
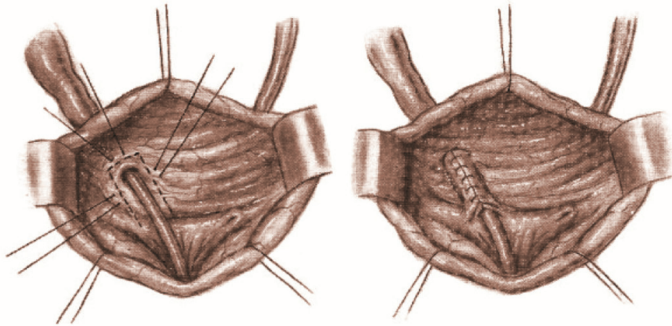


Figura 18: Técnica de Hutch I 1952. Ureteroneocistostomía.

De forma docente, se han dividido las distintas técnicas en suprahiatales e infrahiatales. Las primeras tienen en común la creación de un nuevo hiato de penetración del uréter en la vejiga a través del detrusor y la creación de un trayecto submucoso hacia abajo. Las infrahiatales dejan el uréter en su normal entrada en vejiga y se crea un túnel submucoso por debajo del mismo.

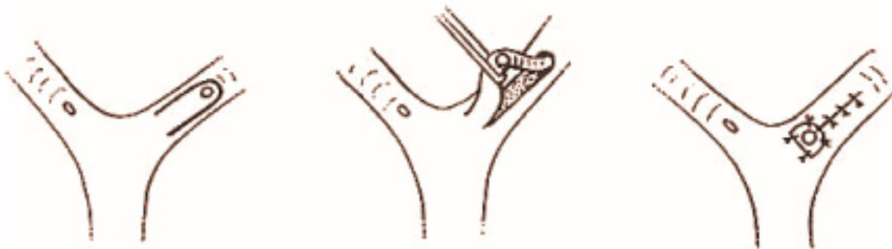
Entre las suprahiatales, podemos citar la “Hutch-I” con incisión de la mucosa por encima y lateral al hiato. Se disecciona el uréter con cierre del detrusor bajo el uréter y cierre de la mucosa por encima.

En 1957, Bischoff<sup>167</sup> concibió una pequeña variación a la técnica de Hutch. Así, disecciona el hiato ureteral con una pastilla de mucosa y cierra la mucosa sobre la misma. (Figura 19).



**Figura 19:** Técnica de Bischoff 1957. Vesicoureteroplastia.

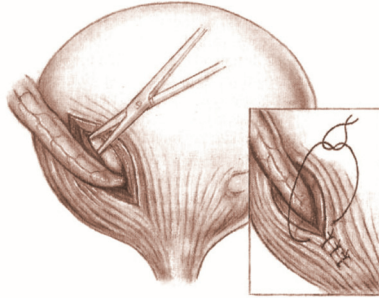
Sobre ésta base Hutch<sup>168</sup> hace otra modificación y avanza el hiato con la pastilla de mucosa y sutura la mucosa por encima. Todas estas técnicas han sido abandonadas. (Figura 20).



**Figura 20:** Técnica de Hutch II. 1963.

En la técnica de Lynch-Grégoir<sup>22</sup> la vejiga es abordada por vía posterior. Se identifica el uréter pélvico, los ligamentos umbilicales laterales se ligan y se seccionan. Se incide el detrusor hasta la mucosa sin lesionarla de forma cefálica y lateral al hiato

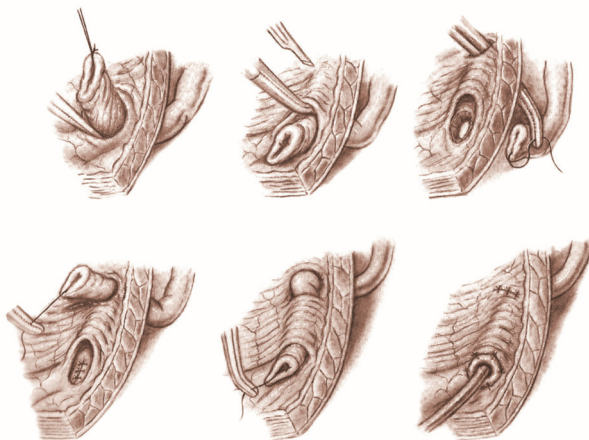
ureteral a lo largo del curso natural del uréter y se crea una adecuada “cama” mucosa para el uréter que se oculta con la capa muscular, tiene especial indicación en el trasplante renal. (Figura 21).



**Figura 21:** Técnica de Linch 1961. Ureteroneocistostomía.

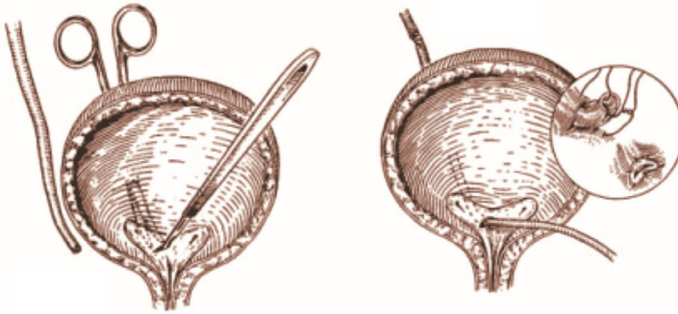
Una variante de la anterior es la detrusorrafia por vía posterior<sup>169</sup>. Se disecciona el uréter de forma circunferencial al hiato y se deja unido a la mucosa, se practica una incisión en el detrusor hacia arriba y abajo del hiato, se dan dos puntos transdetrusor anclándolos en la base del hiato. Al anudar, avanzan el hiato y se crea un nuevo túnel submucoso. Posteriormente se cierra el detrusor sobre el uréter.

Una de las técnicas más empleadas es la ureteroneocistostomía descrita por Politano y Leadbetter<sup>21</sup>. Sirve con una exposición extravesical para la corrección de todas las lesiones congénitas, adquiridas o iatrogénicas del segmento inferior del uréter. Después de abrir la vejiga se identifican y cateterizan ambos uréteres y se disecciona el uréter desde su inserción vesical. Una vez movilizado y desinsertado, se crea un túnel submucoso craneal al mismo de 2 o 3 cm. por el neohiato, se introduce una pinza en ángulo recto por detrás de la vejiga, se reintroduce el uréter a través de la pared muscular vesical y se desliza por el nuevo túnel para ser anclado al antiguo hiato. (Figura 22).



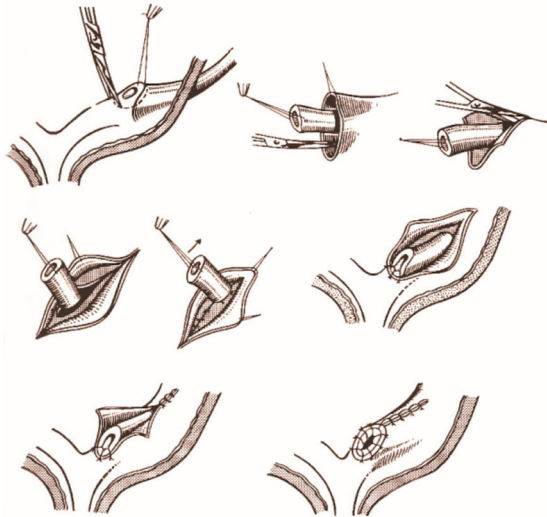
**Figura 22:** Técnica de de Politano 1958.

La intervención de Paquin<sup>170</sup> es una modificación de la anterior. Combina el abordaje transvesical y extravesical y permite, así mismo, la corrección tanto de los uréteres de normal tamaño como los megauréteres. Difiere de la de Politano en que la pared vesical es incidida y abierta posterior y lateral al sitio elegido para el nuevo hiato. El túnel submucoso se realiza con la vejiga abierta por su cara posterolateral. Se termina tan abajo como sea posible, ubicando el nuevo hiato en el ángulo posterior de la incisión vesical. (Figura 23).



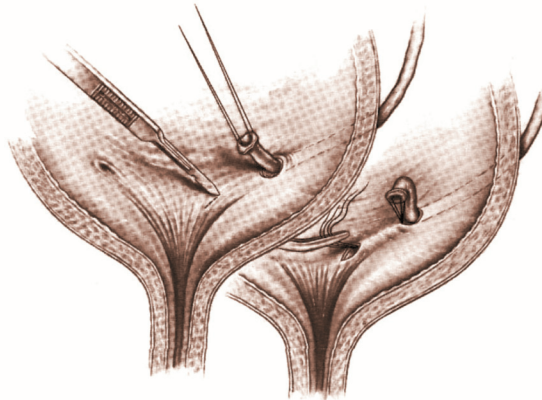
**Figura 23:** Técnica de Paquin 1959

Las técnicas infrahiatales son aplicables a los uréteres de situación lateral que dejan suficiente espacio para labrar un túnel entre el hiato original y el cuello vesical. La solución de Mathisen<sup>171</sup> es un procedimiento extravesical e intravesical con avance del uréter hacia el trigono. Tiene mínimas complicaciones y buen resultado. (Figura 24).



**Figura 24:** Técnica de Mathisen 1964.

La técnica descrita por Glenn-Anderson<sup>172</sup>, totalmente intravesical, es muy similar a la anterior. Consiste en la creación de un túnel submucoso en dirección descendente submeatal en dirección al trigono. Se ancla el neomeato cerca del cuello vesical por lo que solo se puede realizar en megatrigonos o uréteres muy lateralizados. (Figura 25).



**Figura 25:** Técnica de Glenn- Anderson.

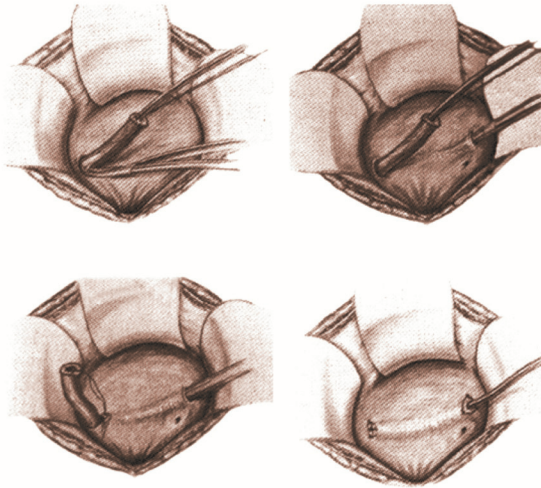
La técnica más frecuentemente utilizada en la actualidad cuando se realiza el tratamiento del reflujo vesicoureteral de forma quirúrgica es la técnica de Cohen<sup>23</sup>. Se viene practicando como primer procedimiento desde los años 70 del siglo XX.

Tras una incisión de Pfannestiel, se divide la vaina de los rectos y se retraen lateralmente. El peritoneo se retira hacia arriba para tener acceso a la vejiga que se abre de forma longitudinal desde la proximidad del cuello vesical. La manipulación en el interior de la vejiga debe ser muy delicada, evitando el uso de aspirador y raspado con gasas para evitar el sangrado y el edema de la mucosa vesical. Se coloca un separador de Dennis-Brown para obtener la máxima exposición del trigono y la pared posterior de vejiga.

Se intuba el uréter con una sonda de 3 o 5 Fr., se colocan suturas de tracción sobre el uréter y se comienza la disección del mismo. Todos los haces musculares de anclaje ureteral deben ser liberados hasta quedar totalmente libre el uréter. Se elige el sitio para el nuevo abocamiento del meato ureteral superior y lateral al orificio contralateral, se incide la mucosa en éste sitio y se practica un túnel submucoso cefálico al trigono. El uréter se desliza por dicho túnel y el meato se sutura asegurando que uno o dos puntos incorporen músculo detrusor. El músculo vesical en el hiato previamente disecado se cierra teniendo cuidado en no angular el uréter. La mucosa se cierra por encima. En caso de tratamiento bilateral, se practica otro túnel submucoso sobre el trigono.

El nuevo orificio para el segundo uréter se sitúa bien inferior al hiato ureteral contralateral o inferior y lateral a él, debiendo situarse el uréter más dilatado cranealmente ya que la disección permite un túnel que sobrepase, si es necesario, el hiato ureteral contralateral. El cierre se hace por planos dejando un drenaje de Blake en el

espacio de Retzius, catéteres de doble J intraureterales que se retiran al mes de la intervención y una sonda vesical de Foley que se retira a la semana de la misma. (Figura 26).



**Figura 26:** Técnica de Cohen 1971.

Gil-Vernet<sup>173</sup> describió la técnica que lleva su nombre, que puede ser llevada a cabo por vía endoscópica. Consistente en avanzar los uréteres sin desinsertarlos hacia el centro del trigono por medio de una sutura irreabsorbible con punto de “colchonero” desde la base de cada uréter incluyendo la vaina de Waldeyer y la musculatura ureteral intrínseca y anudando la sutura en la línea media. (Figura 27).



**Figura 27:** Técnica de Gil-Vernet 1984.



### 4.3. Tratamiento endoscópico

Tanto el tratamiento quirúrgico como el endoscópico persiguen los mismos principios, es decir, crear un soporte por detrás del uréter refluente que impida el paso de orina de forma retrógrada. Está basado en otro principio, el de elevar el meato ureteral por medio de la inyección de un producto en el espacio submucoso retromeatal y retroureteral que eleve el uréter y cierre el meato ureteral. Fue Puri y O'Donnell quienes idearon la técnica. En 1984 publicaron su experiencia en cerditos mediante la inyección submeatal con pasta de Teflon<sup>24</sup>. En ese mismo año publicaron el uso en niños con el mismo material<sup>174</sup> y en 1986 habían acumulado una práctica de 94 casos de RVU<sup>175</sup>. Después han sido múltiples las publicaciones llevadas a cabo con distintos materiales<sup>176, 177, 178, 179</sup>.

En un estudio realizado a lo largo de 15 años, Schwab et al.<sup>180</sup> observaron que los RVU de grado I al III tenían una resolución del 13% anualmente, mientras que los de grado IV y V solo lo hacían en un 5%. La media de resolución espontánea para los grados III fue de 4.5 años y para los de grado IV de 9.5 años. Para los de grado I la resolución fue del 83.3% y de un 35.5% para los grados IV. Capozza et al. en un estudio randomizado que comparaba el tratamiento médico con el endoscópico mostró un éxito del 38% y del 63%, respectivamente, después de un año de tratamiento<sup>181</sup>. Recientemente Elder et al. estudiaron a 114 niños bajo tratamiento médico y 38 sometidos a tratamiento endoscópico en un periodo de cuatro años y vieron que el porcentaje de infecciones urinarias fue del 338% más alto en los niños que se habían sometido a tratamiento médico en relación a los que se les realizó el procedimiento endoscópico<sup>182</sup>. Aunque la cirugía abierta tiene un éxito del 92-98%, es un procedimiento invasivo que requiere varios días de hospitalización y no está libre de complicaciones. El tratamiento endoscópico ofrece estadísticamente un buen resultado en el 75-85% de los casos, tiene la ventaja de su realización prácticamente de forma ambulatoria, su fácil repetición en casos de fallo después de la primera inyección y el menor gasto<sup>183</sup>. Con respecto al tratamiento médico aporta la ventaja de no estar sujeto al suministro diario de antibiótico por parte de los padres y según se viene diciendo desde varias décadas en la literatura y rebatido en la actualidad, evitar las posibles resistencias bacterianas derivadas del uso continuado de antibióticos.

En un estudio, un 80% de los padres, después de ofrecerles las 3 opciones de tratamiento eligieron el tratamiento endoscópico<sup>184</sup>.

La técnica se realiza con el niño bajo anestesia general y en posición de litotomía. Se introduce un cistoscopio de 9.5 Fr. Por su canal de trabajo que permite un 5 Fr., se desliza una aguja rígida de dicho calibre, la vejiga debe mantenerse con escaso líquido de irrigación pero el suficiente que permita la identificación de los meatos. Previamente a la inyección, se puede calibrar el meato mediante un catéter ureteral que nos permite elegir el lugar idóneo de punción que, siempre, se realiza a las "6 horarias" y con el bisel de la aguja hacía arriba. La cantidad de material a inyectar varía en los distintos grupos de trabajo. Depende del grado de apertura del meato uretral y de que exista o no dilatación ureteral. En general, se inyectan de 0,4c.c. a 1c.c. de forma lenta, observando cómo se va elevando el meato. En el caso negativo, se detiene el procedimiento y se corrige la posición de la aguja que puede estar introducida en ese caso más profunda de la lámina propia.



Se considera concluido el procedimiento cuando el meato adquiere forma de cono volcánico y el meato adopta forma de “boca de pez” en la cima. (Figura 28).



**Figura 28:** Inyección subureteral para el tratamiento endoscópico del RVU.

### Diferentes materiales usados para inyección endoscópica:

**El politetrafluoroetileno (PTFE) (Teflón®)**, ha sido el primer material empleado para el tratamiento del RVU. Desde la primera descripción del tratamiento endourológico experimental en 1984 en cerdos llevada a cabo por Puri<sup>21</sup>, la corrección endoscópica del RVU ha probado ser un tratamiento mínimamente invasivo y con un alto poder de resolución<sup>185</sup>.

Las partículas de PTFE están suspendidas en una solución de glicerina al 50%. Aproximadamente, el 90% de esas partículas son menores de 40 $\eta$ m, entre 5 y 100 $\eta$ m. Debido a su gran viscosidad requiere una inyección a alta presión. Después de la inyección de PTFE ocurre una reacción a cuerpo extraño con infiltración de histiocitos, seguido de encapsulación del implante por fino tejido fibroso. También puede ocurrir la formación de un granuloma. Por otra parte, se han descrito migraciones de partículas a distintos órganos atribuida al tamaño menor de 60 $\eta$ m en diámetro, lo que permite su paso a los capilares directamente durante la inyección. Pequeñas partículas de PTFE pueden ser fagocitadas y transportadas a los nódulos linfáticos regionales o más allá. Uno de los resultados de esta migración es la formación de granulomas a distancia. Al no ser material biodegradable queda permanentemente acumulado. No se ha asociado a riesgo de malignización hasta la fecha.

**El polidimetilsiloxano, silicona (Macroplastique®)**, sustituyó en el uso al anterior<sup>186</sup>.

En 1998 lo comenzamos a usar en nuestro Servicio con muy buenos resultados. Este material consiste en partículas de silicona texturadas suspendidas en un hidrogel bioexcretable en una proporción de 2:3. Las partículas de silicona varían en tamaño de 16 a 400nm. Aproximadamente el 7% de las partículas son menores de 50nm existiendo un riesgo teórico de migración a distancia. Así mismo, existe riesgo de probable fagocitosis y al ser material no biodegradable queda permanentemente en el cuerpo. Se requiere el uso de una pistola específica para su administración a gran presión.

Después de la inyección se comprueba un aflujo de macrófagos y fibroblastos, seguido de un descenso de células multinucleares, maduración de fibroblastos y crecimiento de colágeno. Las partículas de silicona quedan englobadas en una vaina fibrosa. La silicona, al igual que el PTFE se ha asociado a reacción autoinmune y desarrollo de granulomas.

**Glutaraldehido unido a colágeno bovino.** El colágeno ha sido usado para varios procedimientos médicos como componente de válvulas cardíacas, componente de suturas etc. Para la inyección endoscópica existen varias marcas comerciales disponibles (Zyderm®, Zyplast®, Contigen®, GAX-35®, GAX-65®) que contienen colágeno bovino estéril altamente purificado, unido a glutaraldehido en solución salina; puede ser inyectado con jeringa sin ejercer presión.

*In vitro e in vivo* se ha demostrado que el colágeno bovino provoca invasión de fibroblastos formando una matriz para depósito de colágeno endógeno y neovascularización. El colágeno es caro, necesita una intradermoreacción previa al tratamiento. Tras la inyección pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluso en aquellos pacientes en que el test dérmico es negativo. El colágeno bovino está, también, sujeto a una posible transmisión de enfermedades infecciosas por vía sanguínea.

Sin embargo, no se ha comunicado formación de granulomas ni migración de material.

#### **Condrocitos.**

Los condrocitos autólogos derivan del propio paciente y crecen en cultivo. La naturaleza autóloga de los condrocitos permite que éste método de tratamiento no sea inmunogénico. Tampoco se ha observado migración. Pero el procedimiento para obtenerlos es arduo con un complicado método de recolección que requiere anestesia general<sup>187</sup>.

#### **Hidroxiapatita cálcica (Coaptite®).**

Es un material biocompatible, compuesto por microesferas sintéticas de hidroxiapatita cálcica suspendidas en un gel acuoso de glicerina y desarrollado para el tratamiento endoscópico de la incontinencia urinaria. La hidroxiapatita es uno de los componentes más importantes de huesos y dientes siendo muy utilizado por dentistas y traumatólogos. No produce toxicidad ni reacciones alérgicas. Debido al tamaño de sus partículas no existe posibilidad de migración<sup>188</sup>.

### **Tratamiento endoscópico por electrocoagulación.**

Consiste en la fulguración en cuatro puntos formando un cuadrilátero por delante del uréter refluente, un punto por arriba y otro por debajo del meato ureteral, un tercero entre los orificios ureterales y el cuarto es el centro del triángulo que forma el trígono. Su fin es coagular la mucosa hasta la capa muscular pretendiendo por la fibrosis que se produzca, con la cicatrización, la retracción caudal del meato ureteral<sup>189</sup>.

### **Poliacrilato-polialcohol (Vantris®).**

Es un agente biocompatible, sintético, no biodegradable vehiculado en solución de glicerol al 40% con un pH de 6. Una vez inyectado, el glicerol es eliminado por el sistema reticular a través de los riñones sin metabolizar. El tamaño de las partículas es de 320µm. Una vez inyectadas se recubren de una cápsula fibrótica de hasta 70 micrones; se inyecta fácilmente con jeringa y aguja del 23 Gauge.

### **Dextranómero/ácido hialurónico copolímero (Dx/HA) (Deflux®).**

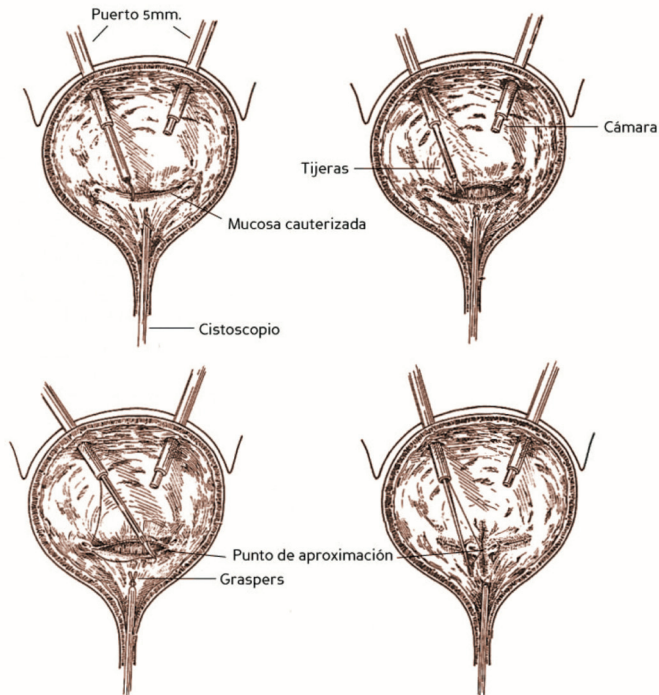
Se comenzó a usar en nuestro medio en el 2001, con resultados similares a las diversas estadísticas<sup>190, 191, 192, 193</sup>. Es una solución viscosa de unión de microesferas de dextranómero, de 80 a 250nm de diámetro suspendidas en un 1% de gel transportador no animal, estabilizadas en hialuronato de sodio. Puede ser inyectada en la submucosa usando una jeringa con la simple presión del dedo. A diferencia de PTFE y la silicona, el Dx/HA copolímero es biodegradable. Además, la falta de dextrano libre evita cualquier reacción anafiláctica potencial. La migración de fibroblastos y el crecimiento de colágeno entre las microesferas de dextranómero resulta por la infiltración del implante por tejido conectivo endógeno estabilizando el volumen, ya que el ácido hialurónico se degrada en las 12 semanas siguientes después del implante. La persistencia de las microesferas de dextranómero se ha demostrado en estudios en animales durante al menos tres años sin formación de granuloma o calcificación. Estos resultados se han mantenido en la clínica humana viéndose que el implante de Dx/HA copolímero es efectivo cinco años después en pacientes con RVU. La anchura de las partículas evita que pueda existir migración de las mismas a distintos órganos. Con esta sustancia se obtiene un 93,1% de buenos resultados con la primera inyección para los RVU grado III y del 77% para los grados IV y V.

EL Dx/HA copolímero es el único material que la FDA ha aprobado para el tratamiento del RVU en niños.

Los controles del resultado obtenido son los siguientes: a los dos meses de la inyección subureteral, se realiza una cistografía miccional de control y si el RVU ha desaparecido se repite la cistografía o una cistasonografía de nuevo al año de la primera. En caso de no obtener resultado positivo, puede repetirse el proceso hasta tres veces. Se puede aplicar a cualquier tipo de reflujo, en general se admite que el tipo I II y III son de aplicación médica y los grados IV y V lo son de aplicación endoscópica, aunque existen reflujos esenciales tipo II que persisten en el tiempo, producen ITU de repetición y obligan a realizar tratamiento endoscópico. En general, dado el proceso evolutivo del reflujo esencial hacia la mejoría, de no mediar causas que lo recomienden como la pielonefritis, somos partidarios de esperar al año de vida para practicarlo, aunque no sea condición obligada. En nuestro caso los resultados obtenidos con polidimetilxilano y dextranómero/ácido hialurónico son similares.

#### 4.4. Tratamiento por cirugía mínimamente invasiva.

La cirugía mínimamente invasiva toma parte en los últimos años del cortejo terapéutico para abordar el reflujo vesicoureteral bien por vía extravesical con el abordaje tipo Lich-Gregoir o por vía intravesical con avance ureteral infrahiatal tipo Cohen<sup>194, 195</sup>. Sin duda, debe ser una opción de futuro a considerar en caso de reflujo vesicoureteral secundario o en estenosis vesicoureteral (Figura 29).



**Figura 29:** Técnica laparoscópica mínimamente invasiva.

## OBJETIVOS

El reflujo vesicoureteral se asocia con frecuencia a anomalías morfológicas y funcionales renales que, en determinadas ocasiones, pueden abocar al desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC).

Antes de alterarse el filtrado glomerular renal (GFR), no obstante, pueden deteriorarse algunos parámetros específicos de función tubular, especialmente la osmolalidad urinaria máxima (Uosm), que es el parámetro funcional más sensible para detectar anomalías morfológicas renales.

En este estudio pretendemos relacionar el RVU, en sus distintos grados y las anomalías morfológicas renales con las que se puede asociar, con la Uosm, el GFR y las eliminaciones urinarias de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (NAG) y de microalbúmina (MAU).

La relación entre los parámetros estudiados se hizo tanto al diagnóstico como al final del periodo de seguimiento, cuando el RVU ya estaba corregido. Finalmente, todas las variables estudiadas, morfológicas y funcionales, se relacionaron con el tipo de tratamiento llevado a cabo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Pacientes

Se incluyeron en el estudio 89 niños, 46 varones (51,7%) y 43 hembras (48,3%) diagnosticados de RVU. Su edad al diagnóstico estaba comprendida entre 0 y 164 meses con una media y DS de  $23,89 \pm 31,1$  meses. La edad de curación estuvo comprendida entre 1,06 y 14,83 años con una media y DS de  $5,86 \pm 3,65$  años. Para ello, se procedió de forma retrospectiva a la revisión de las historias clínicas procedentes del archivo del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Todos los pacientes habían sido controlados en el Servicio de Cirugía Pediátrica y/o la Unidad de Nefrología Pediátrica de dicho Hospital desde 1980 hasta 2005.

Como criterios de inclusión se exigió que los pacientes tuvieran RVU primario curado y que, al menos, tuvieran realizada una ecografía y determinada la osmolalidad urinaria máxima al final del periodo de seguimiento. Se excluyeron del estudio los niños afectos de válvulas de uretra posterior y vejiga neurógena.

### 2. Criterios diagnósticos

Se definió el reflujo vesicoureteral como el flujo retrogrado, anormal, de la orina desde la vejiga hacia el ureter y el riñón, a través de la unión vesicoureteral que, normalmente, es competente para evitar el ascenso de la orina<sup>196</sup>.

### 3. Parámetros de recogida

De las historias clínicas se recogieron los siguientes datos:

#### 3.1. Sexo

#### 3.2. Edad al diagnóstico expresado en meses

#### 3.3. Edad de curación expresada en años

#### 3.4. Tratamiento llevado a cabo para la curación:

En los RVU diagnosticados y controlados en la década de los años 80, todos los casos recibieron tratamiento quirúrgico por medio de avance ureteral tipo Cohen.

En la siguiente década, se aplicó como primera medida la profilaxis antibiótica y tratamiento de las ITU previo cultivo y antibiograma, cuando surgieron. A partir de 1998, siguiendo las directrices relatadas anteriormente en la introducción, comenzamos a tratar a los pacientes inyectando subureteralmente polydiméthylsiloxane (Macroplastique®) y desde 2001 Dx/AH copolímero (Deflux®). De igual modo, según el protocolo de RVU de la AEP, lo aplicamos como primera medida en caso de persistencia de RVU bilateral de alto grado o con un amplio daño renal, en caso de pielonefritis de repetición y en caso de fracaso del tratamiento inicial.

En los últimos años, como consecuencia de un trabajo publicado por nuestro grupo<sup>197</sup>, no aplicamos profilaxis antibiótica de forma general a los RVU primarios grados I-III; únicamente se indica, en estos grados, cuando se acompañan de pielonefritis de repetición. En los grados IV-V se introduce, de igual modo, la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de un año o hasta el primer control cistográfico.

### 3.5. Grados de reflujo

Para tipar el grado de RVU, se utilizó la clasificación cistográfica del Grupo Internacional de Estudio del Reflujo<sup>198</sup> que cataloga la malformación en cinco grados en función del nivel refluyente y del grado de dilatación del sistema colector.

Grado I: El contraste rellena únicamente el ureter no dilatado.

Grado II: El contraste alcanza la pelvis renal y cálices, sin dilatación de las cavidades.

Grado III: Leve dilatación de uréter y pelvis. Nulo o leve abombamiento de los fornix.

Grado IV: Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y moderada dilatación de pelvis y cálices.

Grado V: Gran dilatación y tortuosidad del uréter, pelvis globulosa y pérdida total de la morfología calicial.

Si el reflujo era bilateral, para la clasificación se indicó siempre el de mayor grado.

Además, se valoró por medio de la cistografía miccional, al inicio del estudio, la presencia de divertículos vesicales, vejiga trabeculada y residuo postmiccional.

En los casos en que se utilizó tratamiento profiláctico, la cistografía de control se realizó a los dos años del diagnóstico; en este último caso, se indicaba una cistogammagrafía y en caso de persistir el RVU se remitía a cirugía pediátrica o, si se consideraba que no era subsidiario de tratamiento quirúrgico, se seguía controlando y se solicitaba una nueva cistogammagrafía dos años después. Cuando el tratamiento fue quirúrgico, se consideró curado el proceso tras dos controles cistográficos negativos sucesivos para reflujo a los 2 y 14 meses tras el tratamiento; en los últimos años, en el segundo de esos controles se realizó cistosonografía si en el primer control ya no había reflujo.

### 3.6. Tipo de RVU

Se indica si el reflujo es unilateral o bilateral en todos los pacientes.

### 3.7. Intensidad de RVU

A efectos de estudio, se ha clasificado el RVU en leve (RVU grados I-II), moderado (RVU grado III) y grave (RVU grados IV-V).

### 3.8. Estudio mediante gammagrafía renal.

Es la técnica de elección para la valoración de cicatrices renales. En la fase aguda de una pielonefritis detecta las zonas de hipoperfusión por edema intersticial e identifica las cicatrices renales permanentes, al menos, seis meses después del episodio agudo. Se realiza con ácido dimetilmercaptosuccínico marcado con tecnecio-99m (DMSA); tras su administración intravenosa se localiza en la corteza renal ya que se acumula en los túbulos proximales renales. El estudio requiere una buena hidratación previa y se efectúa a las tres o cuatro horas de la inyección en varias proyecciones y permite, a la vez, una valoración morfológica del parénquima renal y una medida de la función renal porcentual de cada riñón. Se realizó al inicio del estudio y al finalizar el mismo, recogiendo las siguientes variables: normal, una cicatriz unilateral, varias cicatrices unilaterales, cicatrices bilaterales, riñón atrófico unilateral, agenesia renal, ectasia piélica, pielonefritis aguda e hipocaptación generalizada.

Dado el carácter retrospectivo del estudio, en algunos niños no se realizó el DMSA por no estar implantado en el momento de su diagnóstico.

### 3.9. Estudio ecográfico renal

Los pacientes tenían realizadas varias ecografías, en general, durante el periodo de seguimiento. En nuestro trabajo, se recogieron los datos ecográficos al diagnóstico y al final del estudio. No obstante, siete de los niños no tenían realizado el estudio ecográfico inicial ya que habían sido diagnosticados antes de la implementación de dicha técnica en nuestro hospital. Se recogieron los siguientes datos: estudio normal, pielonefritis aguda, ectasia calicial, ectasia piélica, ectasia piélica, ectasia piélica, ectasia piélica, atrofia renal, riñón único, doble sistema, cicatriz unilateral o bilateral, hiperecogenicidad del parénquima renal, hidronefrosis uni o bilateral.

### 3.10. Tasa de filtración glomerular (GFR)

En los que se había determinado, se recogió al inicio y al final del estudio, realizándose el cálculo según la fórmula de Schwartz.

$$\text{GFR} = \frac{K \times \text{talla (en cm.)}}{\text{Creatinina plasmática (PCr) (mg/dl.)}}$$

Se utilizan los siguientes valores para la constante  $K^{199,200}$ .

			Adolescentes	
Edad:	Lactantes	> 1 Año	Hembra	Varón
K=	0,45	0,55	0,57	0,70



### 3.11. Estudio de la capacidad de concentraci3n renal

En los ni1os mayores de un a1o, la prueba de concentraci3n se realiz3 administrando 20 µg de desmopresina (DDAVP) por v1a nasal o 0,2 mg (200µg en tabletas por v1a oral), previo vaciado de vejiga. No se restringi3 la ingesta de l1quidos durante la prueba. Se recogieron tres muestras de orina separadas por un intervalo de 90 minutos entre cada una de ellas. En los menores de un a1o, se administraron 10 µg de desmopresina (DDAVP) por v1a nasal y se restringieron las tom3s a la mitad para evitar el riesgo de intoxicaci3n acuosa; en este 3ltimo caso se recogieron las orinas emitidas en las ocho horas siguientes a la administraci3n del f3rmaco. En todos los casos, se dio como resultado de la prueba, el valor m3ximo obtenido en cualquiera de las orinas determinadas. Se consideraron como l3mites inferiores de la normalidad, los siguientes<sup>201,202</sup>:

<b>d1as:</b>	0 a 7	8 a 21	21 a 51	52 a 165	168 a 266	270 a 359	> 12 meses
<b>mOsm/Kg:</b>	443	458	549	562	635	740	835

Este dato se recogió al inicio del estudio (el que estuviera m3s cercano a la cistografía miccional seriada) y en el 3ltimo control evolutivo. En el caso de que el paciente hubiera padecido una pielonefritis aguda se recogieron los datos pasados, al menos, dos meses del proceso agudo.

### 3.12. Eliminaci3n urinaria de N-acetil-β-glucosaminidasa (NAG) y microalb3mina (MAU)

El estudio se expres3 mediante el c3lculo del cociente de ambas sustancias con respecto a la creatinina urinaria (UCr).

El cociente NAG/creatinina urinaria se formul3 en U/gr.

Se consideraron como l3mites superiores de la normalidad de dicho cociente los siguientes valores<sup>203,204</sup>:

<b>edad:</b>	0-3 meses	3 a 6 meses	6 a 24 meses	2 a 6 a1os	6 a 14 a1os	adultos
<b>U/g:</b>	47	20	11	9,8	6,3	4,7

El cociente correspondiente a la microalb3mina (MAU) con respecto a la creatinina urinaria (UCr) se enunci3 en µg/ µmol, para lo cual se us3 la siguiente f3rmula:

$$\frac{\text{MAU (mg/dl)} \times 1000}{\text{UCr (mg/dl)} \times 8,84}$$

Para el cociente microalb3mina (MAU)/creatinina urinaria se dieron como l3mites superiores de la normalidad los siguientes valores<sup>205,206</sup>:

<b>edad:</b>	< de 1 mes	1-3 meses	4 a 6 meses	6 a 24 meses	2 a 4 a1os	>4 a1os
<b>µg/µmol:</b>	24,95	17,16	10,98	4,14	3,29	2,30

Estos dos par3metros se estudiaron, cuando fue posible, tanto al principio del estudio como al final del mismo.

#### 4. T3cnicas de laboratorio

La creatinina urinaria se determin3 con el m3todo de la creatinasa utilizando un autoanizador Modular Analytics (Roche/Hitachi, Mannheim, Alemania). La osmolaridad urinaria se cuantific3 mediante la determinaci3n de la depresi3n del punto de congelaci3n en un osm3metro Osmo Station OM-6050 (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia). La microalb3mina se midi3 mediante una t3cnica nefelom3trica (Array). La N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa se determin3 mediante un m3todo colorim3trico enzim3tico basado en la hidr3lisis de la NAG-diclorofenolsulfotale3na (Boehringer Mannheim).

#### 5. M3todos estad3sticos

Los datos obtenidos fueron procesados con el programa de estadística SPSS (SPSS V 17.0, SPSS Inc., USA). Para estudiar la distribuci3n de la muestra se emple3 la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cuantitativas que segu3an una distribuci3n normal se expresaron como media y desviaci3n est3ndar. Las variables cuantitativas cuya distribuci3n no era gaussiana se expresaron como mediana y rangos intercuartiles.

Para la comparaci3n de diferencias entre variables continuas con distribuci3n normal se utiliz3 el test de la t de Student o el de ANOVA, seg3n procediera. Para aquellas variables cuya distribuci3n no era normal se emplearon los tests de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis, seg3n procediera.

En el estudio longitudinal, la comparaci3n entre variables pareadas con distribuci3n normal se realiz3 mediante el test de la t de Student para variables pareadas. Cuando la distribuci3n no era normal, se utiliz3 el test de Wilcoxon para datos pareados.

Para la comparaci3n entre dos o m3s proporciones en el caso de las variables cualitativas se utiliz3 el test de Chi-cuadrado.

La correlaci3n entre las diferentes variables que ten3an una distribuci3n normal se estudi3 mediante el coeficiente de regresi3n de Pearson. La correlaci3n entre variables con distribuci3n no normal se hizo con el coeficiente de regresi3n de Spearman.

Un valor de probabilidad menor de 0.05 fue considerado estad3sticamente significativo.

## RESULTADOS

### 1. DATOS GENERALES AL INICIO, UNA VEZ REALIZADO EL DIAGNÓSTICO

#### 1.1. Infecciones urinarias

La muestra estuvo constituida por 89 niños, de los que 43 eran niñas (48,3%) y 46 niños (51,7%).

Todos los pacientes fueron estudiados por padecer una o varias infecciones de orina a excepción de ocho de ellos que fueron estudiados por presentar alguna alteración en la ecografía realizada intraútero; 39 fueron diagnosticados antes de los seis meses de edad (43,8%) y 50 después de dicha edad (56,2%).

La edad al diagnóstico fue  $23,89 \pm 31,1$  meses (rango: 0-164).

Como se ha indicado en el apartado de *Pacientes y Métodos*, todos los casos de reflujo vesicoureteral estudiados, estaban curados. Recibieron tratamiento conservador con profilaxis 27 (30,33%), fueron tratados quirúrgicamente 15 (16,85%) y se sometieron a tratamiento cistoscópico 47 (52,80%). Además, 6 pacientes (6,74%) recibieron tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En la Tabla I figura el número de infecciones de vías urinarias (ITU) diagnosticadas hasta que se les solicitó la cistografía miccional seriada.

ITU	Frecuencia	%
0	8	8,99
1	37	41,57
2	24	26,97
3 ó +	20	22,47
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100,00</b>

La Tabla II muestra los datos relativos a la localización de la primera infección de orina. La forma de presentación más frecuente fue la pielonefritis aguda bien tras diagnóstico clínico-bioquímico o bien, al confirmarse dicho diagnóstico con una gammagrafía realizada con ácido dimercaptosuccinico (DMSA). Fueron poco frecuentes las infecciones de vías urinarias bajas y, en algunos casos, no se pudo localizar la infección por haber sido remitidos los pacientes desde Atención Primaria, una vez realizado el diagnóstico y el tratamiento.

**TABLA II**

**Localización de la primera infección urinaria**

	Frecuencia	%
<b>PNF confirmada con DMSA</b>	34	42,00
<b>PNF clínica</b>	27	33,30
<b>Cistitis</b>	8	9,90
<b>Localización incierta</b>	12	14,80
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100,00</b>

En la Tabla III, se citan los gérmenes más frecuentemente encontrados como agentes etiológicos de las primeras infecciones urinarias. *Escherichia Coli*, fue el germen más frecuente cultivado (82.71%). A continuación, en orden de frecuencia, se detectaron *Proteus* y *Klebsiella*. En algunos casos, el urocultivo fue negativo por tratamiento antibiótico previo, pero se consideró el diagnóstico cuando la gammagrafía en fase aguda fue positiva

**TABLA III**

**Gérmenes encontrados en el cultivo de orina**

	Frecuencia	%
<b><i>E. Coli</i></b>	67	82,72
<b><i>Proteus</i></b>	4	4,94
<b><i>Klebsiella</i></b>	3	3,70
<b>Otras bacterias</b>	3	3,70
<b>Urocultivo negativo*</b>	4	4,94
<b>Totales</b>	<b>81</b>	<b>100,00</b>

\*Tratamiento antibiótico previo con DMSA positivo

### 1.2. Lateralidad y grados de reflujo vesicoureteral

En 46 casos, el reflujo vesicoureteral fue unilateral (51,68%) y en el resto, bilateral (n= 43; 48,31%).

En la Tabla IV, aparecen los niños distribuidos según la severidad del reflujo vesicoureteral. En el caso de reflujo bilateral, se menciona el de mayor grado.

Se observa como 2 pacientes eran portadores del grado I (2,25%), 15 niños del grado II (16,85%), 39 del grado III (43,82%) y de los grados IV y V, 27 (30,34%) y 6 (6,74%), respectivamente.

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Grado I	2	2,25
Grado II	15	16,85
Grado III	39	43,82
Grado IV	27	30,34
Grado V	6	6,74
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100,00</b>

### 1.3. Hallazgos ecográficos detectados en el estudio inicial

En la Tabla V figuran los datos observados en las ecografías de los pacientes. Éstas, fueron normales en 33 niños (40,24%). Dentro de los hallazgos patológicos más frecuentemente encontrados, se pueden citar las ectasias piélicas o pielocaliciales (n=21; 25,60%), las hidronefrosis (n=10; 12,20%) y los dobles sistemás pieloureterales (n= 9; 10,98%)

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Normal	33	40,24
PNF aguda unilateral	1	1,22
PNF crónica unilateral	1	1,22
Ectasia calicial	3	3,66
Ectasia pélvica	5	6,10
Ectasia pielocalicial	8	9,76
Ectasia bilateral	5	6,10
Atrofia/Riñon único	3	3,66
Doble sistema	9	10,98
Cicatriz unilateral	1	1,22
Hidronefrosis bilateral	1	1,22
Hidronefrosis unilateral	9	10,98
Hiperecogenicidad	3	3,66
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100,00</b>

#### 1.4. Hallazgos detectados en la gammagrafía renal en el estudio inicial

En la Tabla VI aparecen los hallazgos obtenidos en la gammagrafía renal realizada con DMSA. Los diagn3sticos m3s frecuentes fueron estudio normal (26,39%), riñ3n atr3fico unilateral (19,44%), cicatriz unilateral (9,72%) y pielonefritis aguda (13,89%).

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Una cicatriz unilateral	12	16,67
Varias cicatrices unilaterales	7	9,72
Cicatrices bilaterales	4	5,56
Riñ3n atr3fico unilateral	14	19,44
Agenesia renal	1	1,39
Varios	1	1,39
Normal	19	26,39
PNF aguda	10	13,89
Hipocaptaci3n generalizada	4	5,56
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>100,00</b>

#### 1.5. Determinaci3n de la funci3n renal en el estudio inicial

El valor del filtrado glomerular renal (GFR) inicial se recogi3 en 54 ni3os. El valor medio de los niveles de GFR fue 120,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (DS: 55,6) (rango 24-217 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ocho mostraron un GFR alterado para su edad (14,81%).

La osmolaridad urinaria m3xima (Uosm) inicial se determin3 en 79 pacientes, con un valor medio de 670,1 mOsm/kg (DS: 245,6) y un rango que oscil3 entre 166 y 1200 mOsm/kg. Presentaron defecto de concentraci3n 38 ni3os (48,10%).

Con respecto al valor del cociente calculado entre la eliminaci3n urinaria de microalb3mina (MAU) y creatinina en primera orina del d3a, se determin3 en 64 ni3os, con un valor medio de 4,31  $\mu$ g / $\mu$ mol (DS: 6,95) y un rango entre 0,24 y 38,46  $\mu$ g / $\mu$ mol. Estaba alterado en 16 pacientes (25%).

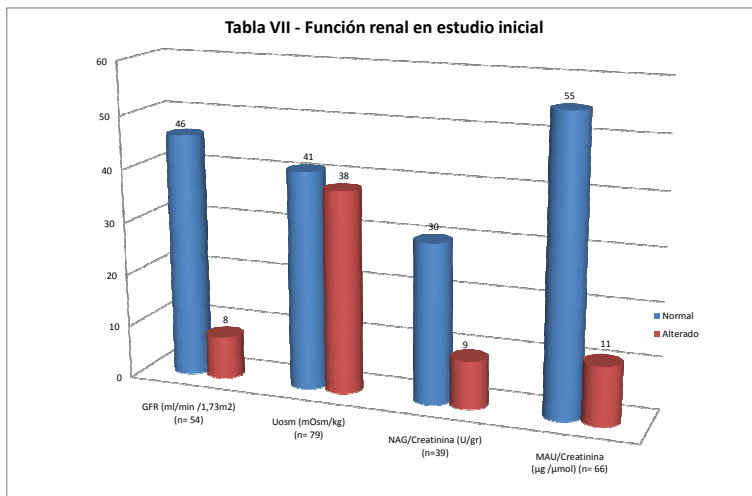
La eliminaci3n urinaria de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (NAG) en primera orina del d3a se determin3 en 39 ni3os. El cociente calculado entre NAG y creatinina mostr3 un valor medio de 14,55 U/gr (DS: 23,75) con un rango comprendido entre 1,25 y 125,93 U/gr. Presentaron valores alterados 9 ni3os (23,07%).



En la Tabla VII y en el gr3fico 1 figuran los datos relativos a la normalidad y anormalidad de la filtraci3n glomerular, la osmolalidad urinaria m3xima y los cocientes calculados entre la eliminaci3n urinaria de microalb3mina y N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria.

**TABLA VII****Funci3n renal en estudio inicial**

	Total	%	Normal	%	Alterado	%
GFR (ml/min /1,73m <sup>2</sup> ) (n= 54)	54	100	46	85,19	8	14,81
Uosm (mOsm/kg) (n= 79)	79	100	41	51,90	38	48,10
NAG/Creatinina (U/gr) (n=39)	39	100	30	76,92	9	23,08
MAU/Creatinina (n= 66) ( $\mu$ g / $\mu$ mol)	66	100	55	83,33	11	16,67

**Gr3fico 1**

### 1.6. Función renal inicial en función del grado e intensidad del reflujo vesicoureteral

En las tablas VIII y IX aparecen los resultados obtenidos desde el punto de vista cuantitativo, de los parámetros que miden la función renal al distribuir a los pacientes según el grado y la intensidad del reflujo, respectivamente. En la tabla X, aparecen los parámetros funcionales desde el punto de vista cualitativo relacionados con el grado de RVU.

**TABLA VIII**  
Parámetros cuantitativos que estudian la función renal inicial en los pacientes distribuidos según el grado de reflujo vesicoureteral

	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Uosm (mOsm/kg)	NAG/Creatinina (U/gr)	MAU/Creatinina (µg/µmol)
Grado I	--	902,50±54,45 (n=2)	5,63 (n=1)	1,05 (n=1)
Grado II	144,89±26,45 (n=6)	828,17±167,10 (n=12)	2,99 (3,38) (n=6)	2,34 (5,95) (n=11)
Grado III	129,55±41,09 (n=19)	703,00±195,72 (n=35)	6,35 (8,68) (n=19)	2,7 (2,96) (n=28)
Grado IV	124,68±50,31 (n=18)	617,33±274,59 (n=24)	8,78 (20,15) (n=11)	2,49 (7,57) (n=22)
Grado V	63,01±38,16 (n=4)	296,17±35,55 (n=6)	26,58 (-) (n=3)	5,81 (-) (n=5)

GFR (ANOVA) p = 0,03  
Uosm (ANOVA) p < 0,001  
NAG/creatinina (Kruskal-Wallis) p = 0,03  
MAU / creatinina (Kruskal-Wallis) ns

**TABLA IX**  
Parámetros cuantitativos que estudian la función renal inicial en los pacientes distribuidos por la intensidad de reflujo vesicoureteral según sea leve, moderado o grave

	GFR* (ml/min /1,73m <sup>2</sup> )	Uosm (mOsm/kg)	NAG/Creatinina (U/gr)	MAU/Creatinina (µg /µmol)
Leve I-II	144,89±26,45 (n=6)	838,78±156,79 (n=14)	2,99 (3,38) (n=7)	2,34 (5,95) (n=12)
Moderado III	129,55±41,09 (n=19)	703,00±195,72 (n=35)	6,35 (8,68) (n=19)	2,70 (2,96) (n=28)
Grave IV-V	113,47±53,38 (n=22)	553,10±277,65 (n=30)	15,49 (29,42) (n=14)	3,36 (8,44) (n=27)

GFR (ANOVA) ns  
Uosm (ANOVA) p = 0,001  
NAG/creatinina (Kruskal-Wallis) p = 0,026  
MAU / creatinina (Kruskal-Wallis) ns

**Tabla X**  
**Par3metros cualitativos que estudian la funci3n renal normal o patol3gica al inicio del periodo de seguimiento en los pacientes distribuidos seg3n el grado de reflujo vesicoureteral inicial**

		Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V	Total	Chi-cuadrado de Pearson
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Reducido	0	0	2	4	2	8	ns
	Normal	2	6	19	17	2	46	
	Total	2	6	21	21	4	54	
Uosm (mOsm/kg)	Normal	2	9	21	9	0	41	0,004
	Reducida	0	3	14	15	6	38	
	Total	2	12	35	24	6	79	
NAG/Creatinina (U/gr)	Normal	1	6	13	8	2	30	ns
	Elevada	0	0	5	3	1	9	
	Total	1	6	18	11	3	39	
MAU/Creatinina ( $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ )	Normal	1	10	25	15	4	55	ns
	Elevada	0	0	3	7	1	11	
	Total	1	10	28	22	5	66	

En cuanto al grado, se observaron diferencias significativas entre los grados de RVU en el caso de la osmolalidad urinaria m3xima, el cociente NAG/creatinina y el GFR expresados cualitativamente; cuando la expresi3n fue cuantitativa, las diferencias se circunscribieron al primero de esos par3metros. Divididos los pacientes seg3n la intensidad del RVU, existen diferencias entre grupos en los valores cuantitativos de la osmolalidad urinaria y del cociente NAG/creatinina.

### 1.7. Relación de los resultados obtenidos en la gammagrafía renal con los distintos parámetros estudiados al inicio del seguimiento

En la tabla XI aparecen los cuatro parámetros funcionales estudiados expresados como normalidad o anormalidad, relacionándolos con los hallazgos gammagráficos.

**TABLA XI**  
**Relación de los resultados obtenidos en la gammagrafía renal con los distintos parámetros estudiados al inicio del seguimiento**

Capacidad de concentración	Cicatrices			Riñón atrófico unilateral	Agenesia renal	Varios	Normal	No realizado	PNF aguda	Hipo captación	Total
	Unilaterales		Bilaterales								
	Una	Varias									
Normal	6	3	0	5	0	1	10	10	3	2	40
Reducida	6	3	3	8	1	0	6	4	5	2	38
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>78</b>

Microalbúmina	Cicatrices			Riñón atrófico unilateral	Agenesia renal	Varios	Normal	No realizado	PNF aguda	Hipo captación	Total
	Unilaterales		Bilaterales								
	Una	Varias									
Normal	9	5	3	8	0	0	13	6	7	3	54
Elevada	0	1	1	1	0	0	2	2	3	1	11
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>65</b>

Eliminación urinaria de NAG	Cicatrices			Riñón atrófico unilateral	Agenesia renal	Varios	Normal	No realizado	PNF aguda	Hipo captación	Total
	Unilaterales		Bilaterales								
	Una	Varias									
Normal	5	4	1	5	0	0	7	2	3	2	29
Elevada	1	2	1	0	0	1	2	1	1	0	9
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>38</b>

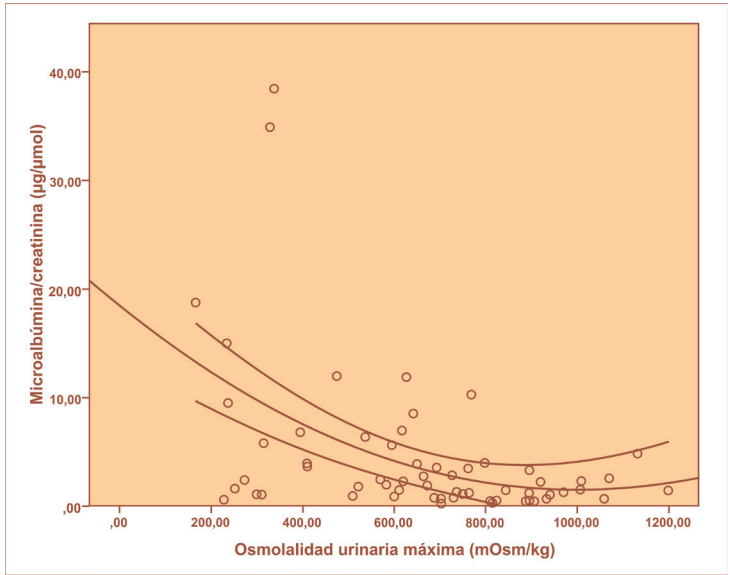
  

GFR Normal	Cicatrices			Riñón atrófico unilateral	Agenesia renal	Varios	Normal	No realizado	PNF aguda	Hipo captación	Total
	Unilaterales		Bilaterales								
	Una	Varias									
GFR Normal	7	3	2	7	0	1	10	9	5	2	46
Enfermedad renal crónica	2	1	1	1	1	0	1	1	0	0	8
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

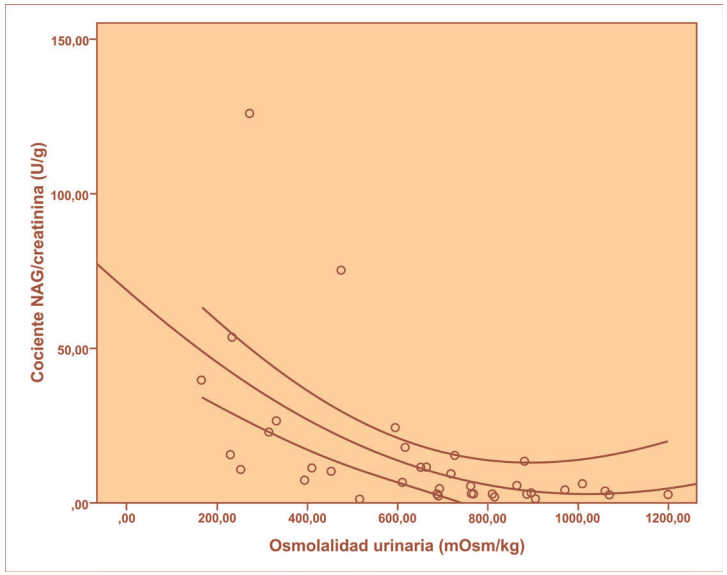
### 1.8. Correlaciones entre los parámetros destinados a estudiar la función renal en el estudio inicial

Se percibió una correlación significativa entre la osmolalidad urinaria máxima tanto con el cociente calculado entre las eliminaciones urinarias de microalbúmina (Gráficos 2 y 3) y de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (Figura 2), con respecto a la creatinina, como con los valores del GFR. Los niveles de GFR se relacionaron de forma inversa con ambos cocientes (Tabla XII).

	MAU/ Creatinina1	NAG/ Creatinina1	GFR1
Uosm1	r: -0,43 p = 0,001 (n= 62)	r: -0,68 p < 0,001 (n= 37)	r: 0,65 p <0,001 (n= 49)
MAU/ Creatinina1		r: 0,60 p < 0,001 (n=34)	r: -0,37 p = 0,03 (n= 41)
NAG/ Creatinina1			r: -0,63 p = 0,001 (n=28)



**Gráfico 2:** Inicio. Correlación entre la osmolalidad urinaria máxima y el cociente entre las concentraciones urinarias de microalbúmina y creatinina ( $r: -0,43; p = 0,001$ )



**Gráfico 3:** Inicio. Correlación entre la osmolalidad urinaria máxima y el cociente entre las concentraciones urinarias de NAG y creatinina ( $r: -0,68; p < 0,001$ )

## 2. DATOS GENERALES AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

### 2.1. Edad

La edad en la que los pacientes mostraron una cistografía normal fue de  $5,85 \pm 3,65$  años, con un rango comprendido entre 1,06 y 14,83 años.

### 2.2. Hallazgos ecográficos

El control ecográfico posterior solicitado al final del periodo de seguimiento fue realizado en la totalidad de los niños de nuestra serie. Fue normal en 47 de ellos (52,81%) y estuvo alterado en 42 (47,20%) (Tabla XIII).

	Frecuencia	%
Normal	47	52,81
Ectasia calicial	2	2,25
Ectasia pelvis	3	3,37
Ectasia pielocalicial	1	1,12
Ectasia bilateral	1	1,12
Atrofia/ Riñón único	17	19,10
Doble sistema	4	4,49
Cicatriz unilateral	12	13,48
Cicatriz bilateral	1	1,12
Hiperecogenicidad	1	1,12
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100,00</b>



### 2.3. Hallazgos gammagráficos

En la Tabla XIV figuran los resultados recogidos en la última gammagrafía renal realizada con DMSA. Fue normal en 20 niños (25%). Se observó un riñón atrófico unilateral en 23 de los casos (28,75%) y cicatrices en 34 (42,50%). Estas, en 18 niños (22,50%), eran únicas unilaterales; en 10 pacientes (12,50%) se comprobaron varias unilaterales y en otros 6 (7,50%) habían cicatrices bilaterales.

Existen ciertas diferencias entre los resultados obtenidos en los estudios ecográficos y gammagráficos. Esto se debe a una menor resolución de los primeros ecógrafos ya que las cicatrices únicas y unilaterales son más difíciles de visualizar con esta última técnica.

	Frecuencia	%
Normal	20	25,00
Riñón atrófico unilateral	23	28,75
Una cicatriz unilateral	19	23,75
Varias cicatrices unilaterales	10	12,50
Cicatrices Bilaterales	6	7,50
Agenesia renal	1	1,25
Ectasia piélica	1	1,25
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

### 2.4. Evolución de la función renal

Se determinó el filtrado glomerular renal (GFR) al final del periodo de seguimiento en 54 pacientes. El valor medio fue de 132,7ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rango: 37,3 - 202,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Presentaron un GFR reducido (por debajo de 90 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup>), dos pacientes.

Con respecto a la osmolalidad urinaria máxima final (Uosm), se recogió en todos los pacientes. El valor de la prueba de concentración realizada con desmopresina estaba comprendido entre 452 y 1222 mOsm/kg, con un valor medio de 932,3 mOsm / kg. Fue normal en 76 niños (85,40%) y estaba alterado en 13 niños (14,60%).

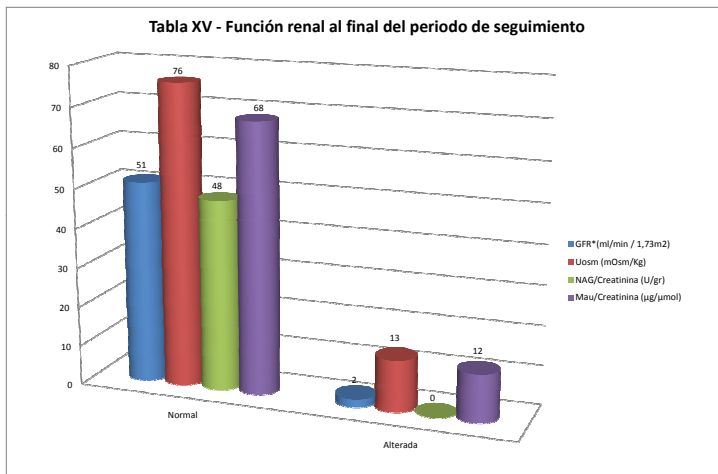
El cociente calculado entre la eliminación urinaria de N-acetil-β-glucosaminidasa (NAG ) y de creatinina al final del periodo de seguimiento, se recogió en 48 niños, con un valor medio de 2,74 U/gr y un rango comprendido entre 0,37 y 7,23 U/gr. Fue normal en todos los niños.

Con respecto al valor final del cociente calculado entre la eliminación urinaria de microalbúmina y de creatinina en la primera orina del día (MAU), se obtuvo en 80 pacientes con un rango comprendido entre 0,22μg /μmol y 61,5μg /μmol, con un valor medio de 3,06μg/μmol. Fue normal en 66 niños (82,5%) y estuvo alterado en 14 (17,5%).

En la Tabla XV y Gráfico 4 figuran los datos relativos a la normalidad y a-normalidad de la filtración glomerular, la osmolalidad urinaria máxima y los cocientes calculados entre la eliminación urinaria de microalbúmina y N-acetil-β-glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria, en el estudio evolutivo.

**TABLA XV**  
**Función renal al final del periodo de seguimiento**

	Total casos	Normal		Alterada	
		casos	%	casos	%
GFR*(ml/min / 1,73m <sup>2</sup> )	53	51	96,23	2	3,77
Uosm (mOsm/Kg)	89	76	85,39	13	14,61
NAG/Creatinina (U/gr)	48	48	100,00	0	0,00
Mau/Creatinina (μg/μmol)	80	68	85,00	12	15,00



**Gráfico 4:**

## 2.5. Funci3n renal al final del periodo de seguimiento seg3n el grado e intensidad del reflujo vesicoureteral

En las Tablas XVI y XVII aparecen los resultados cuantitativos obtenidos en los par3metros que miden la funci3n renal al distribuir a los pacientes seg3n el grado y la intensidad de reflujo respectivamente.

**TABLA XVI**

**Par3metros cuantitativos que estudian la funci3n renal al final del periodo de seguimiento en los pacientes distribuidos seg3n el grado de reflujo vesicoureteral inicial**

	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Uosm (mOsm/kg)	NAG/Creatinina (U/gr)	MAU/Creatinina ( $\mu$ g/ $\mu$ mol)
Grado I	--	948,50 $\pm$ 154,86 (n=15)	2,25 (n=1)	1,04 (-) (n=2)
Grado II	137,95 $\pm$ 32,24 (n=10)	959,33 $\pm$ 95,38 (n=15)	2,38 (1,82) (n=7)	1,08 (1,49) (n=14)
Grado III	133,63 $\pm$ 19,18 (n=20)	948,38 $\pm$ 103,83 (n=39)	2,57 (2,08) (n=22)	0,80 (1,13) (n=32)
Grado IV	129,18 $\pm$ 37,42 (n=20)	908,70 $\pm$ 169,68 (n=27)	2,59 (2,55) (n=15)	0,70 (1,95) (n=27)
Grado V	127,91 $\pm$ 17,97 (n=3)	848,66 $\pm$ 45,09 (n=6)	1,20 (-) (n=3)	0,71 (-) (n=5)

GFR (ANOVA) ns

Osmolalidad urinaria (ANOVA) ns

NAG/creatinina (Kruskal-Wallis) ns

MAU / creatinina (Kruskal-Wallis) ns

**TABLA XVII**

Par3metros cuantitativos que estudian la funci3n renal al final del periodo de seguimiento en los pacientes distribuidos seg3n la intensidad de reflujo vesicoureteral leve, moderado o grave

	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Uosm (mOsm/kg)	NAG/Creatinina (U/gr)	MAU/Creatinina (mg /mmol)
Leve I-II	137,95 $\pm$ 32,23 (n=10)	962,29 $\pm$ 97,61 (n=17)	2,31(1,56) (n=8)	1,15 (1,38) (n=16)
Moderado III	133,63 $\pm$ 19,18 (n=20)	948,38 $\pm$ 103,83 (n=39)	2,57 (2,08) (n=22)	0,80 (1,13) (n=32)
Grave IV-V	129,04 $\pm$ 35,42 (n=23)	897,78 $\pm$ 155,76 (n=33)	2,19 (2,52) (n=18)	0,70 (2,15) (n=32)

GFR (ANOVA) ns

Osmolalidad urinaria (ANOVA) ns

NAG/creatinina (Kruskal-Wallis) ns

MAU / creatinina (Kruskal-Wallis) ns

En la tabla XVIII, aparecen los par3metros funcionales desde el punto de vista cualitativo relacionados con el grado de RVU. Solo se observaron diferencias significativas en cuanto a la eliminaci3n urinaria de microalb3mina ( $p=0,013$ ).

<b>Tabla XVIII</b>		<b>Par3metros cualitativos que estudian la funci3n renal normal o patol3gica al final del periodo de seguimiento en los pacientes distribuidos seg3n el grado de reflujo vesicoureteral final</b>							
		<b>Grado I</b>	<b>Grado II</b>	<b>Grado III</b>	<b>Grado IV</b>	<b>Grado V</b>	<b>Total</b>	<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Normal</b>	0	10	20	18	3	51	ns	
	<b>Reducida</b>	0	0	0	2	0	2		
	<b>Total</b>	0	10	20	20	3	53		
<b>Uosm (mOsm/kg)</b>	<b>Normal</b>	2	15	34	20	5	76	ns	
	<b>Reducida</b>	0	0	5	7	1	13		
	<b>Total</b>	2	15	39	27	6	89		
<b>NAG/Creatinina (U/gr)</b>	<b>Normal</b>	1	7	22	15	3	48	--	
	<b>Elevada</b>	0	0	0	0	0	0		
	<b>Total</b>	1	7	22	15	3	48		
<b>MAU/Creatinina (<math>\mu\text{g} / \mu\text{mol}</math>)</b>	<b>Normal</b>	2	14	29	21	2	68	0,013	
	<b>Elevada</b>	0	0	3	6	3	12		
	<b>Total</b>	2	14	32	27	5	80		

## 2.6. Relación de los resultados obtenidos en la gammagrafía renal con los distintos parámetros funcionales estudiados al final del seguimiento

En la tabla XIX aparecen los resultados relativos a los cuatro parámetros funcionales renales estudiados relacionándolos con los hallazgos gammagráficos. Se encontraron unas diferencias estadísticamente significativas en la eliminación urinaria del cociente NAG/creatinina, de tal modo que, los valores más elevados estaban presentes en los niños con varias cicatrices uni o bilaterales.

**Tabla XIX**

Parámetros que estudian la función renal al final del periodo de seguimiento en los pacientes distribuidos en cuatro subtipos según los hallazgos obtenidos en la gammagrafía renal

DMSA final	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Uosm (mOsm/kg)	NAG/Creatinina (U/gr)	MAU/Creatinina (mg /mmol)
Parénquima renal normal	135,34±28,88 (n=12)	950,57±116,62 (n=21)	2,49 (2,21) (n=11)	1,39 (1,11) (n=18)
Una cicatriz	140,62±19,91 (n=8)	924,68±120,31 (n=19)	2,46 (0,98) (n=11)	1,40 (1,58) (n=19)
Varias cicatrices uni o bilaterales	121,77±38,54 (n=12)	875,69±173,57 (n=16)	3,70 (3,36) (n=9)	0,59 (1,13) (n=15)
Riñón atrofico o ausente	140,87±25,70 (n=14)	940,4±111,79 (n=24)	1,50 (1,49) (n=12)	0,71 (1,23) (n=21)

GFR (ANOVA) ns

Osmolalidad urinaria (ANOVA) ns

NAG/creatinina (Kruskal-Wallis) p=0,03

MAU / creatinina (Kruskal-Wallis) ns

En las tablas XX y XXI se relacionan los hallazgos gammagr3ficos finales, de nuevo, con los par3metros funcionales expresados de un modo cualitativo. En la 3ltima de 3stas tablas, el valor de la chi-cuadrado de Pearson para tres de las cuatro variables fue no significativo. En el caso del cociente NAG/creatinina no hab3a ning3n paciente con resultados anormales.

**TABLA XX**

**Relaci3n de los resultados obtenidos en la gammagraf3a con los distintos par3metros funcionales estudiados al final del periodo de seguimiento**

Capacidad de concentraci3n	Una cicatriz unilateral	Varias cicatrices unilaterales	Cicatrices bilaterales	Ri3n atr3fico unilateral	Agenesia renal	Normal	Ectasia	No realizado	Total
Normal	18	9	2	19	1	18	1	8	76
Reducida	1	1	4	4	0	2	0	1	13
Total	19	10	6	23	1	20	1	9	89
<b>Microalb3mina</b>									
Normal	14	8	4	17		17	1	7	68
Elevada	5	1	2	4		0	0	0	12
Total	19	9	6	21		17	1	7	80
<b>Eliminaci3n urinaria de NAG</b>									
Normal	11	5	4	12		11		5	48
Elevada	0	0	0	0		0		0	0
Total	11	5	4	12		11		5	48
<b>GFR</b>									
Normal	8	7	3	14		11	1	7	51
Enfermedad renal cr3nica	0	0	2	0		0	0	0	2
Total	8	7	5	14		11	1	7	53

**Tabla XXI**

Hallazgos gammagráficos al final de periodo de seguimiento en relación a la pérdida o no de parénquima

	Parénquima renal completo	Una cicatriz	Varias cicatrices	Riñón atrófico	P
<b>Capacidad de concentración</b>					
Normal	19	18	11	20	ns
Reducida	2	1	5	4	
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	
<b>Microalbúmina</b>					
Normal	18	14	12	17	ns
Elevada	0	5	3	4	
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	
<b>Eliminación urinaria de NAG</b>					
Normal	11	11	9	12	--
Elevada	0	0	0	0	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	
<b>GFR</b>					
Normal	12	8	10	14	ns
Enfermedad renal crónica	0	0	2	0	
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	



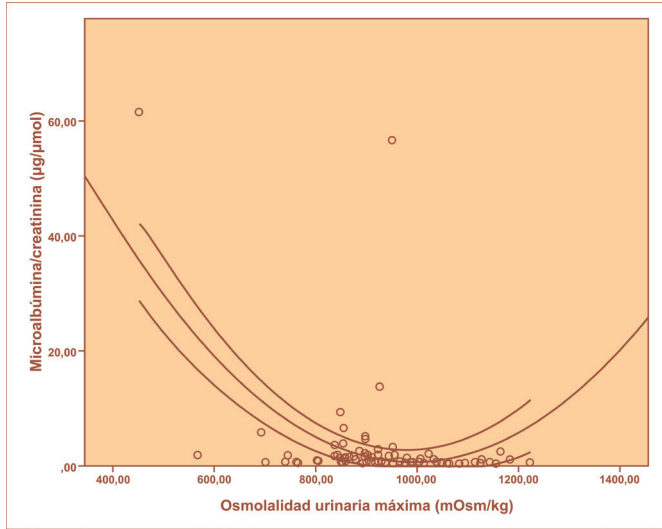
### 2.7. Correlaciones entre los par3metros estudiados para investigar la funci3n renal al final del periodo de seguimiento (Tabla XXII)

De forma similar a los par3metros observados en el estudio inicial, se observ3 una correlaci3n significativa entre la osmolalidad urinaria m3xima tanto con el cociente calculado entre las eliminaciones urinarias de microalb3mina (gr3fico 5) y de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (gr3fico 6) con respecto a la creatinina, como con los valores del GFR. Los niveles de GFR se relacionaron de forma inversa con ambos cocientes.

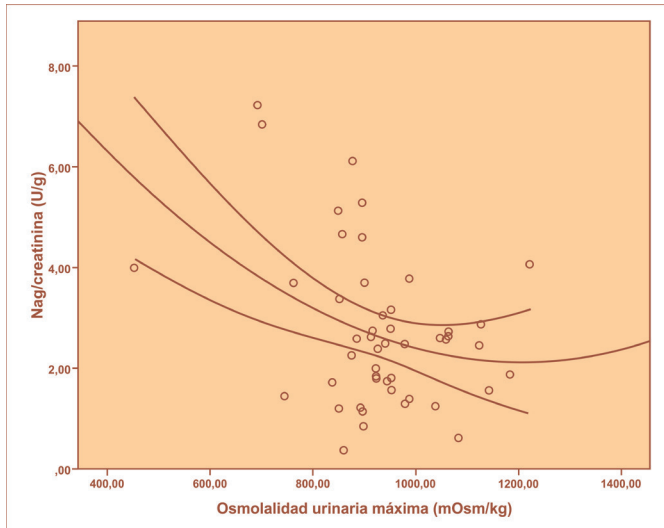
**TABLA XXII**

**Coefficientes de correlaci3n entre variables en el estudio final**

	MAU/ creatinina <sub>2</sub>	NAG/ creatinina <sub>2</sub>	GFR <sub>2</sub>
U <sub>osm2</sub>	r: - 0,33 p = 0,02 (n=80)	r: -0,35 p = 0,013 (n= 48)	r: 0,42 p = 0,004 (n=53)
MAU/ creatinina <sub>2</sub>		r: 0,13 ns (n=47)	r:-0,55 p <0,001 (n=46)
NAG/ creatinina <sub>2</sub>			r: -0,33 ns (n=31)



**Gráfico 5:** Final. Correlación entre la osmolalidad urinaria máxima y el cociente entre las concentraciones urinarias de microalbúmina y creatinina ( $r: -0,41; p < 0,001$ )



**Gráfico 6:** Final. Correlación entre la osmolalidad urinaria máxima y el cociente entre las concentraciones urinarias de NAG y creatinina ( $r: -0,35; p = 0,003$ )

### 3. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL INICIALES Y FINALES

#### 3.1. Parámetros de función renal cuantitativos

Todos los parámetros estudiados fueron significativamente diferentes al final del periodo de seguimiento (Tabla XXIII).

	Inicio	Final	p
Uosm mOsm/Kg	670,13 ± 245,59 (n= 79)	927,97 ± 119,35 (n= 89)	< 0,001
MAU/Creatinina µg/µmol	3,13 (5,55) (n= 67)	0,88 (1,55) (n= 80)	< 0,001
NAG/Creatinina U/gr	6,79 (20,38) (n= 40)	2,48 (1,47) (n= 48)	< 0,001
GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>	123,98 ± 46,48 (n= 54)	132,74 ± 29,23 (n= 53)	< 0,001

### 3.2. Parámetros de función renal cualitativos

Al final del periodo de seguimiento, el 85,4% (76/89) de los pacientes tenían una capacidad de concentración normal, lo que contrasta con una frecuencia del 46% (41/89) al inicio. El porcentaje de niños con microalbuminuria normal fue similar en ambos momentos (83,3% al inicio vs. 85% al final). El 23,1% (9/39) de los pacientes tenían al comienzo, la eliminación urinaria de NAG elevada; en cambio, en todos los pacientes a los que se les hizo esa determinación al final del estudio, el cociente NAG/creatinina fue normal. Al inicio, el 14,8% (8/54) de los niños tenían descenso de GFR; ese porcentaje descendió a 3,77% (2/53) al final del periodo de seguimiento (Tabla XXIV).

<b>TABLA XXIV</b>			
Parámetros de función renal cualitativos			
	Inicio	Final	p
<b>Capacidad de concentración</b>			
Normal	41	76	< 0,001
reducida	38	13	
<b>Total</b>	79	89	
<b>Microalbuminuria</b>			
Normal	55	68	ns
Elevada	11	12	
<b>Total</b>	66	80	
<b>Eliminación urinaria de NAG</b>			
Normal	30	48	0,001
Elevada	9	0	
<b>Total</b>	39	48	
<b>GFR</b>			
Normal	46	51	< 0,001
Reducido	8	2	
<b>Total</b>	54	53	

#### 4. ESTUDIO DE DISTINTAS VARIABLES EN LOS PACIENTES DISTRIBUIDOS SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO

##### 4.1. Tipo de tratamiento

Los pacientes intervenidos con tratamiento quirúrgico fueron 16 (9V, 7M), los intervenidos con tratamiento cistoscópico fueron 46 (24V, 22M) y los que recibieron profilaxis fueron 27 (13V, 14M). (Tabla XXV)

**TABLA XXV**  
Distribución por sexo del tratamiento realizado

Tratamiento:	Total		Niños		Niñas	
	n	%	n	%	n	%
Quirúrgico	16	17,98	9	19,57	7	16,28
Cistoscópico	46	51,69	24	52,17	22	51,16
Profilaxis	27	30,34	13	28,26	14	32,56
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

##### 4.2. Edad al diagnóstico y en el momento de la curación

La edad del diagnóstico del RVU para cada uno de los subgrupos fue, para el tratamiento quirúrgico de  $29,9 \pm 26,5$  meses (rango: 0 -77), para el tratamiento cistoscópico de  $25,7 \pm 37,06$  meses (rango: 0 -164) y para el tratamiento profiláctico de  $17,3 \pm 20,6$  meses (rango: 0 - 67), respectivamente (ANOVA de un factor: ns).

La edad de curación del RVU para cada uno de los subgrupos fue, para el tratamiento quirúrgico de  $5,99 \pm 4,09$  años (rango: 1,66 -14), para el tratamiento cistoscópico de  $6,29 \pm 3,54$  años (rango: 1,06 -14,4) y para el tratamiento profiláctico de  $5,06 \pm 3,62$  años (rango: 2 -14,8), respectivamente (ANOVA de un factor: ns).

### 4.3. Hallazgos ecográficos

En la tabla XXVI aparecen los hallazgos ecográficos encontrados en los tres grupos de tratamiento, médico, quirúrgico y cistoscópico al inicio del seguimiento,

Los estudios ecográficos fueron normales en 34 niños 40,96%. Dentro de los hallazgos patológicos más frecuentemente encontrados, se pueden citar las ectasias piélicas o pielocaliciales (n= 21; 25,6%), los riñones atróficos o hipoplásicos (n=7, 8,53%), las hidronefrosis uni o bilaterales (n= 10; 12,19%) y los dobles sistemás pieloureterales (n= 9; 10,97%). En siete casos, las ecografías iniciales están ausentes por tratarse de pacientes diagnosticados cuando no se disponía de ecografía en nuestro hospital.

Ecografía de Inicio	Total	Tratamiento					
		Médico		Quirúrgico		Cistoscópico	
		n	%	n	%	n	%
Normal	34	15	57,69	4	33,33	15	33,33
PNFaguda unilateral	1	0	0,00	1	8,33	0	0,00
PNF crónica unilateral	1	0	0,00	0	0,00	1	2,22
Ectasia calicial	3	2	7,69	0	0,00	1	2,22
Ectasia pélvica	5	2	7,69	1	8,33	2	4,44
Ectasia pielocalicial	8	3	11,54	0	0,00	5	11,11
Ectasia bilateral	5	2	7,69	0	0,00	3	6,67
Atrofia/Riñón único	3	0	0,00	0	0,00	3	6,67
Doble sistema	9	1	3,85	2	16,67	6	13,33
Cicatriz unilateral	1	1	3,85	0	0,00	0	0,00
Hidronefrosis bilateral	1	0	0,00	0	0,00	1	2,22
Hidronefrosis unilateral	9	0	0,00	3	25,00	6	13,33
Hiperecogenicidad	3	0	0,00	1	8,33	2	4,44
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

**4.4. Grados de RVU en el estudio inicial en relación a los distintos tratamientos realizados**

En la tabla XXVII aparecen los distintos grados de RVU distribuidos en relación con las distintas modalidades de tratamiento médico, quirúrgico y cistoscópico al inicio del estudio. Los dos niños con RVU grado I recibieron tratamiento médico; 14 de los 15 niños afectados de RVU grado II (93,3 %) fueron tratados con profilaxis o por vía endoscópica. Algo similar, se registró en los niños con RVU grado III, de tal modo que 15 de 39 (38.46%) fueron tratados con uno de esos dos tipos de tratamiento. El 88,8% de los niños con RVU grado IV (24/27) recibieron tratamiento cistoscópico o quirúrgico. El 100% de los pacientes con RVU grado V fueron tratados con alguno de esos dos últimos tipos de tratamiento. En la tabla XXVIII, la distribución de los pacientes se ha hecho en relación a la intensidad del RVU; la chi-cuadrado de Pearson mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres subgrupos (p= 0,002).

**TABLA XXVII**  
**Grados de RVU distribuidos en relación con las distintas modalidades de tratamiento al inicio del estudio**

Grados de RVU	Total		Tratamiento					
			Médico		Quirúrgico		Cistoscópico	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tipo I	2	2,25	2	100,00	0	0,00	0	0,00
Tipo II	15	16,85	7	46,67	1	6,67	7	46,67
Tipo III	39	43,82	15	38,46	4	10,26	20	51,28
Tipo IV	27	30,34	3	11,11	9	33,33	15	55,56
Tipo V	6	6,74	0	0,00	2	33,33	4	66,67
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>27</b>		<b>16</b>		<b>46</b>	

**Tabla XXVIII**  
**Intensidad de RVU distribuidos en relación con las distintas modalidades de tratamiento al inicio del estudio**

Intensidad de RVU	Total		Tratamiento					
			Médico		Quirúrgico		Cistoscópico	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leve I-II	17	19,10	9	52,94	1	5,88	7	41,18
Medio III	39	43,82	15	38,46	4	10,26	20	51,28
Grave IV-V	33	37,08	3	9,09	11	33,33	19	57,58
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>27</b>		<b>16</b>		<b>46</b>	

#### 4.5. Parámetros cuantitativos que estudian la función renal determinados al inicio, relacionados con los distintos tratamientos

En la Tabla XXIX figuran los datos cuantitativos determinados al inicio, filtración glomerular, la osmolalidad urinaria máxima y los cocientes calculados entre la eliminación urinaria de microalbúmina y N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria distribuidos en las tres modalidades terapéuticas aplicadas. No se encontraron diferencias significativas intergrupos.

	Tratamiento			p
	Médico	Quirúrgico	Cistoscópico	
<b>(mOsm/Kg)</b>	716,6 $\pm$ 218,4 (n=26)	569 $\pm$ 281,01 (n=13)	672,52 $\pm$ 246,88 (n=40)	ns
<b>MAU/Creatinina (<math>\mu</math>g/<math>\mu</math>mol)</b>	2,28 (3,86) (n=20)	1,25 (8,68) (n=9)	1,77 (3,04) (n=38)	ns
<b>NAG/Creatinina (U/gr)</b>	5,48 (13,37) (n=14)	15,49 (73,88) (n=5)	4,01 (8,70) (n=21)	ns
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	131,80 $\pm$ 43,12 (n=12)	97,45 $\pm$ 52,87 (n=13)	133,51 $\pm$ 41,18 (n=29)	ns



#### 4.6. Funci3n renal cualitativa en el estudio inicial, relacionado con los distintos tratamientos

En la Tabla XXX figuran los datos en el estudio inicial, relativos a la normalidad y anormalidad del filtrado glomerular renal, la osmolalidad urinaria m3xima y los cocientes calculados entre la eliminaci3n urinaria de microalb3mina y N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria, distribuidos en las tres modalidades terap3uticas aplicadas. La chi-cuadrado de Pearson fue estadisticamente significativa ( $p=0,02$ ) en el caso del GFR; as3, el 62,50% de los ni3os tratados quir3rgicamente ten3an el GFR reducido al inicio, lo que contrasta con el 7,41% y el 9,09% para los ni3os que recibieron tratamiento cistosc3pico y m3dico, respectivamente.

**TABLA XXX**  
**Par3metros cualitativos que estudian la funci3n renal**  
**relacionados con los distintos tratamientos al inicio del estudio**

		Tratamiento							
		Total		M3dico		Quir3rgico		Cistosc3pico	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Uosm (mOsm/Kg)	Normal	41	51,90	16	61,54	3	23,08	22	55,00
	Alterado	38	48,10	10	38,46	10	76,92	18	45,00
	Total	79	100,00	26	100,00	13	100,00	40	100,00
MAU/Creatinina ( $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ )	Normal	50	74,63	16	80,00	6	66,67	28	73,68
	Alterado	17	25,37	4	20,00	3	33,33	10	26,32
	Total	67	100,00	20	100,00	9	100,00	38	100,00
NAG/Creatinina (U/gr)	Normal	28	70,00	10	71,43	3	60,00	15	71,43
	Alterado	12	30,00	4	28,57	2	40,00	6	28,57
	Total	40	100,00	14	100,00	5	100,00	21	100,00
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Normal	46	85,19	11	91,67	8	61,54	27	93,10
	Alterado	8	14,81	1	8,33	5	38,46	2	6,90
	Total	54	100,00	12	100,00	13	100,00	29	100,00

GFR: Chi-cuadrado de Pearson  $p=0,02$   
MAU/Creatinina, NAG/Creatinina y Uosm: ns,

#### 4.7. Edad de curación

La edad de curación del RVU fue para el tratamiento quirúrgico de 5,99 años (rango 1,66 -14), para el tratamiento médico de 5,06 años (rango 2,0 -14,83) y para el tratamiento cistoscópico la media de edad fue de 6,29 años (rango 1, 06 -14,41).

#### 4.8. Hallazgos ecográficos al final del periodo de seguimiento

El control ecográfico posterior solicitado al final del periodo de seguimiento fue realizado en los 89 niños de nuestra serie. 27 niños tras tratamiento médico, 16 niños tras tratamiento quirúrgico y 46 con tratamiento cistoscópico. Fue normal en 47 niños, se detectó riñón atrófico/único en 17, 12 de ellos tras tratamiento cistoscópico. Cicatriz unilateral en 12 de ellos, 7 después del tratamiento cistoscópico y 4 tras el médico. Se relacionan todos los casos en la tabla XXXI.

	Total		Tratamiento					
	n	%	Médico		Quirúrgico		Cistoscópico	
Ecografía final	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	47	100	19	40,43	6	12,77	22	46,81
Ectasia calicial	2	100	1	50,00	1	50,00	0	0,00
Ectasia pelvis	3	100	0	0,00	2	66,67	1	33,33
Ectasia pielocalicial	1	100	0	0,00	0	0,00	1	100,00
Ectasia bilateral	1	100	0	0,00	1	100,00	0	0,00
Atrofia/Riñón único	17	100	2	11,76	3	17,65	12	70,59
Doble sistema	4	100	1	25,00	0	0,00	3	75,00
Cicatriz unilateral	12	100	4	33,33	1	8,33	7	58,33
Cicatriz bilateral	1	100	0	0,00	1	100,00	0	0,00
Hiperecogenicidad	1	100	0	0,00	1	100,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>30,34</b>	<b>16</b>	<b>17,98</b>	<b>46</b>	<b>51,69</b>

#### 4.9. Hallazgos gammagr3ficos al final del periodo de seguimiento.

Los resultados recogidos en la 3ltima gammagraf3a renal realizada con DMSA aparecen en la tabla XXXII distribuidos seg3n el tratamiento realizado. En la tabla XXXIII se reflejan los mismos resultados, distribuidos los pacientes seg3n la cantidad de par3nquima que qued3 lesionado. El estudio estad3stico realizado en esta 3ltima tabla, no mostr3 diferencias significativas entre los tres tipos de tratamiento.

**Tabla XXXII**  
Hallazgos gammagr3ficos al final del periodo de seguimiento

	Total		Tratamiento					
			M3dico		Quir3rgico		Cistosc3pico	
DMSA final	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	21	23,60	8	29,63	2	12,50	11	23,91
Una cicatriz unilateral	18	20,22	6	22,22	3	18,75	9	19,57
Varias cicatrices unilaterales	10	11,24	6	22,22	0	0,00	4	8,70
Cicatrices bilaterales	6	6,74	0	0,00	4	25,00	2	4,35
Riñ3n atr3fico unilateral	23	25,84	3	11,11	4	25,00	16	34,78
Agenesia renal	1	1,12	0	0,00	1	6,25	0	0,00
Ectasia	1	1,12	0	0,00	0	0,00	1	2,17
No realizado	9	10,11	4	14,81	2	12,50	3	6,52
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

**Tabla XXXIII**  
Hallazgos gammagr3ficos al final de periodo de seguimiento  
en funci3n de los distintos tratamientos y la p3rdida o no de par3nquima

	Total		Tratamiento					
			M3dico		Quir3rgico		Cistosc3pico	
DMSA final	n	%	n	%	n	%	n	%
Par3nquima renal completo	22	27,50	8	36,36	2	9,09	12	54,55
Una cicatriz	18	22,50	6	33,33	3	16,67	9	50,00
Varias cicatrices	16	20,00	6	37,50	4	25,00	6	37,50
Riñ3n atr3fico o ausente	24	30,00	3	12,50	5	20,83	16	66,67
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>23</b>		<b>14</b>		<b>43</b>	

#### 4.10. Parámetros cuantitativos que estudian la función renal determinados al final relacionados con los distintos tratamientos.

En la Tabla XXXIV figuran los datos cuantitativos de la filtración glomerular, la osmolalidad urinaria máxima y los cocientes calculados entre la eliminación urinaria de microalbúmina y N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria distribuidos en las tres modalidades terapéuticas aplicadas. Se encontraron diferencias significativas intergrupos solo para el GFR.

	Tratamiento			p
	Médico	Quirúrgico	Cistoscópico	
Uosm (mOsm/Kg)	969,59±96,1 (n=27)	890,18±163,75 (n=16)	925,02±124,06 (n=46)	ns
MAU/Creatinina ( $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ )	1,18 (0,98) (n=26)	1,07 (4,07) (n=11)	0,81 (1,44) (n=43)	ns
NAG/Creatinina (U/gr)	2,61 (1,63) (n=14)	3,37 (5,74) (n=8)	2,42 (1,51) (n=26)	ns
GFR2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	138,36±16,30 (n=13)	115,78±36,16 (n=13)	140,45±25,43 (n=27)	0,04

**4.11. Función renal cualitativa en el estudio final relacionado con los distintos tratamientos.**

En la Tabla XXXV figuran los datos en el estudio final, relativos a la normalidad y anormalidad de la filtración glomerular, la osmolalidad urinaria máxima y los cocientes calculados entre la eliminación urinaria de microalbúmina y N-acetil-β-glucosaminidasa con respecto a la creatinina urinaria distribuidos en las tres modalidades terapéuticas aplicadas. El valor de la chi-cuadrado de Pearson para tres de las cuatro variables fue significativo únicamente para el GFR (p=0,04). En el caso del cociente NAG/creatinina no había ningún paciente con resultados anormales.

**TABLA XXXV**  
**Parámetros cualitativos que estudian la función renal**  
**relacionados con los distintos tratamientos al final del estudio**

		Tratamiento							
		Total		Médico		Quirúrgico		Cistoscópico	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Uosm (mOsm/Kg)	Normal	76	100	26	34,21	12	15,79	38	50,00
	Alterado	13	100	1	7,69	4	30,77	8	61,54
	Total	89	100	27	30,34	16	17,98	46	51,69
MAU/Creatinina (µg/µmol)	Normal	66	100	25	37,88	8	12,12	33	50,00
	Alterado	14	100	1	7,14	3	21,43	10	71,43
	Total	80	100	26	32,50	11	13,75	43	53,75
NAG/Creatinina (U/gr)	Normal	48	100	14	29,17	8	16,67	26	54,17
	Alterado	0	0	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Total	48	100	14	29,17	8	16,67	26	54,17
GFR (ml/min/1,73m2)	Normal	51	100	13	25,49	11	21,57	27	52,94
	Alterado	2	100	0	0,00	2	100,00	0	0,00
	Total	53	100	13	24,53	13	24,53	27	50,94

## DISCUSIÓN

En este trabajo se han estudiado los datos clínicos, bioquímicos, morfológicos y evolutivos de 89 niños diagnosticados de RVU primario una vez curados de esa malformación. Como la muestra se ha recogido durante un amplio periodo de tiempo, están incluidos niños tratados con cada una de las tres formás habituales de tratamientos aceptados en los últimos años, es decir, el médico, el quirúrgico y el cistoscópico. El objetivo del estudio es, aceptando la diversidad propia de las indicaciones en cada momento, conocer las secuelas morfológicas y funcionales que quedan en estos niños una vez resuelto el RVU. Para el estudio funcional, se han utilizado las pruebas y determinaciones más sensibles de las que disponemos en la actualidad en la práctica clínica diaria<sup>161</sup>.

Como era de esperar la mayoría de los niños habían sido diagnosticados por padecer una o varias infecciones de orina. No obstante ocho de ellos fueron etiquetados por presentar dilatación de la vía urinaria en las ecografías realizadas intraútero (Tabla I). Naturalmente, estos pacientes pertenecen a la última época de recogida de datos.

La mayoría de las infecciones de orina fueron pielonefritis agudas, aunque ocho niños habían padecido cistitis aguda y en 12 la localización fue incierta por haber sido diagnosticados previamente en otro Centro (Tabla II). Como está descrito repetidamente, la bacteria más frecuentemente identificada fue *escherichia coli*. Las otras dos bacterias más frecuentemente halladas, tal y como está previamente descrito, fueron *Proteus* y *klebsiella* (Tabla III).

Los grados de RVU más frecuentes fueron el III (43,82%) y el IV (30,34%) (Tabla IV). Prácticamente la frecuencia fue la misma de RVU unilaterales (51,68%) como de bilaterales (48,31%).

Los hallazgos ecográficos iniciales fueron muy diversos como se observa en la tabla V. En el 40,24 % de los casos no se detectaron anomalías morfológicas. Los hallazgos más frecuentes fueron la hidronefrosis unilateral, el doble sistema pieloureteral y las ectasias pielocaliciales. Al final del periodo de seguimiento la frecuencia de ecografías normales se incrementó a un 52,80% (Tabla XIII). Esta vez, los hallazgos morfológicos fueron distintos que al inicio como corresponde a la descripción de las secuelas, tales como atrofia/riñón único (19,10%) y cicatrices unilaterales (13,48%). Es llamativo que al inicio solo se observara en la ecografía una cicatriz renal unilateral, lo que contrasta con la presencia en la gammagrafía inicial, realizada con ácido dimetil-mercapto-succínico (DMSA), de 23 niños con cicatrices (Tabla VI). Esto debe explicarse por la falta de resolución de los primeros ecógrafos y por la dificultad de su confirmación por parte de los radiólogos. En las ecografías realizadas al final del periodo de seguimiento, en cambio, se detectaron 13 niños con cicatrices (Tabla XIII), si bien, en la gammagrafía el número de niños con éstas eran 35 (Tabla XIV). Está establecido que, obviamente, la gammagrafía realizada con DMSA es la prueba *gold standard* para diagnosticar las cicatrices renales y que la ecografía renal es poco sensible para detectarlas<sup>208,209</sup>.

Así mismo, la gammagrafía realizada con (DMSA) es el método ideal para detectar situaciones de pérdida de parénquima. Por ello, al inicio, a diferencia de lo descrito en las ecografías, solo el 26,38% fueron normales (Tabla VI).

Es conocida la asociación de malformaciones renales con RVU<sup>210,211</sup>, de tal modo que en 14 casos existía un riñón atrófico unilateral, en uno se comprobó una agenesia renal y nueve de los niños eran portadores de un doble sistema pieloureteral (Tabla VI). Al final del seguimiento la tasa de gammagrafías normales era muy similar al inicio (26,25%) aunque, ahora, las anomalías encontradas, como en el caso de las ecografías, eran situaciones con pérdida de parénquima (Tabla XIII).

La anomalía funcional renal más frecuente en el estudio inicial fue el defecto de la capacidad de concentración (Tabla VII), de tal modo que se observó una evidente relación entre el grado y la intensidad del RVU y la osmolalidad urinaria máxima. Así, la media de este parámetro descendía a medida que aumentaba el grado y la intensidad del RVU (Tablas VIII, IX y X). La frecuencia de la alteración en la capacidad de concentración al inicio fue de 48,10% (Tabla VII). En cambio, a la conclusión del estudio se había reducido a 14,60% (Tabla XV). Así, en los casos de RVU grado II el valor medio de osmolalidad urinaria máxima era de 959,33 mOsm/Kg y en el grado V había descendido a 848,66 mOsm/kg, de tal modo que, los valores obtenidos en los niños con RVU grado V fueron estadísticamente diferentes a los de los grados II y III (Tabla XVI), aunque en el test ANOVA no existían diferencias agrupando los valores de los cinco grados de RVU o de los tres grados de intensidad (Tabla XVII). Tampoco existían diferencias al relacionar la ausencia o presencia de defecto de concentración con el grado de RVU (Tabla XVIII).

En nuestra experiencia el defecto en la capacidad de concentración renal es el parámetro más sensible y, por lo tanto, el primero que se altera en muchas nefropatías y uropatías<sup>161</sup>. Muchos trastornos renales que cursan con filtrado glomerular normal presentan una osmolalidad urinaria máxima reducida, especialmente, las tubulopatías, las uropatías obstructivas<sup>212,213,214</sup> y el RVU<sup>215,216,217,218,219</sup>. Incluso, éste parámetro, en los casos en que es normal, puede ser un buen marcador indirecto de función glomerular renal. Así, una capacidad de concentración renal normal garantiza que la tasa de filtración glomerular renal también lo es<sup>220</sup>.

El ser humano sólo excreta solutos junto al agua, por lo que existe una pérdida obligatoria de orina, aproximadamente, de 55 ml. por cada 100 calorías de consumo<sup>221</sup>. Si el ingreso de líquidos es abundante, para evitar la intoxicación hídrica, los riñones diluyen la orina y, por ende, la osmolalidad. A la inversa, si se ingiere una escasa cantidad de agua, para mantener el equilibrio corporal, se necesita mitigar las pérdidas, lo que se obtiene reduciendo el volumen de orina y elevando la osmolalidad urinaria. Estas variaciones en el volumen urinario son exponentes de los mecanismos de concentración y de dilución urinarios. La elevación de la osmolalidad urinaria se consigue gracias a un complejo mecanismo que culmina con la acción de la arginina-vasopresina en los túbulos colectores renales gracias a la existencia de las acuaporinas. Cuando este mecanismo se altera, se observa un defecto en la capacidad de concentración.

En la clínica, la existencia de un defecto en esta capacidad se acompaña de poliuria, aunque defectos leves pueden pasar inadvertidos.

La capacidad de concentración renal va madurando con la edad, desde el nacimiento hasta el primer año de la vida<sup>222</sup>. Por ello, la detección de un defecto en dicha capacidad madurativa es un signo de que el paciente puede ser portador de alguna situación patológica donde se pueden incluir, por ejemplo, los casos de hipertensión en la vía urinaria.

En efecto, en nuestro estudio, el defecto de la capacidad de concentración al inicio estuvo relacionado, especialmente, con situaciones de pérdida de parénquima y con las pielonefritis agudas (Tabla XI). Entre las primeras, dicho defecto se apreció cuando existían cicatrices bilaterales previas (100%), riñón ausente o atrófico (64,28%) y cuando había una cicatriz unilateral (50%) o varias cicatrices unilaterales previas (50%). En la conclusión del estudio, la osmolalidad urinaria máxima, igualmente, estaba reducida en las situaciones con pérdida de parénquima. Solo en dos casos con defecto de concentración, el DMSA fue normal (Tabla XX).

La mejoría observada en la capacidad de concentración una vez resuelto el RVU, se observa en las tablas XXIII y XXIV, de tal modo que las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar los periodos inicial y final.

Otro marcador funcional renal utilizado fue la eliminación urinaria de microalbúmina que, al inicio, estaba alterada en el 16,66% de los casos (Tabla VII). En este caso, igualmente, se observó un ascenso paulatino de los valores del cociente microalbúmina/creatinina a medida que se incrementaba el grado de reflujo. Así, el valor de la mediana de ese cociente en los niños con grado II fue 2,34  $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$  y en el grado V 5,81  $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ , aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Tablas VIII, IX y X). En la conclusión del estudio, se siguió observando un escalonamiento en los valores del cociente, si bien las diferencias continuaron sin ser estadísticamente significativas en relación al grado y la intensidad de reflujo (Tablas XVI, XVII). No obstante, se observaron diferencias en la eliminación de la microalbúmina cuando se expresó en forma cualitativa (Tabla XVIII). El cociente microalbúmina/creatinina fue el parámetro funcional renal más frecuentemente alterado una vez curado el RVU (Tabla XV).

A finales de los años 80 se pudo disponer de nuevas técnicas de laboratorio que permitieron detectar cantidades pequeñas de albúmina que no se podían determinar con las técnicas anteriores. El término microalbúmina es gramaticalmente incorrecto; se debería denominar, en realidad, oligoalbúmina o, simplemente, albúmina. Su excreción elevada de forma mantenida (se ha de confirmar al menos en dos muestras de orina), es un signo precoz de daño glomerular en procesos que cursan con hiperfiltración como la nefropatía diabética o con daño endotelial como la hipertensión arterial<sup>223,224,225</sup>.

En el adulto ha demostrado ser, igualmente, un buen signo predictor de desarrollo de nefropatía diabética y de enfermedad cardiovascular<sup>226</sup>. En niños, se ha demostrado, asimismo, que se eleva en los casos de reducción del tejido renal como consecuencia de la existencia de hiperfiltración en el parénquima renal sano. La cuestión es si, también, puede elevarse en respuesta a situaciones en las que existe hipertensión en la vía urinaria, como ocurre en los casos de reflujo vesicoureteral<sup>227,228</sup>.



Se puede cuantificar en una recogida de orina temporal (12-24 horas). En este caso, se considera normal una excreción de albúmina inferior a 20 mg/día/1.73m<sup>2</sup> (30-300 mg/24 horas o 20-200 µg/min, en adultos). No obstante, como puede ser influenciada por el ortostatismo, es mejor, recurrir al cociente microalbúmina/creatinina en primera orina del día y en ausencia de fiebre<sup>229</sup>. En niños, los valores de normalidad son más elevados antes del primer año de la vida reduciéndose posteriormente<sup>208,209,230,231</sup>.

En nuestra serie, la eliminación urinaria de microalbúmina estuvo elevada al diagnóstico en los casos pielonefritis agudas (7/10; 30%). En los casos de pérdida de parénquima, solo estaba elevada la microalbuminuria en 3 de 28 pacientes (10,71%) (Tabla XI). En la conclusión del estudio, el cociente microalbúmina/creatinina estaba incrementado en los casos de pérdida de parénquima (12/55; 21,81%), lo que contrasta con lo referido al inicio (Tabla XX). Ningún paciente con DMSA normal mostró incremento en la eliminación urinaria de microalbúmina.

Estos resultados, junto con la ausencia de relación con el grado de RVU (Tablas XVI, XVII y XVIII), indican que la microalbúmina se altera más por la ausencia de parénquima que por la hiperpresión que origina el RVU. En efecto, la hiperfiltración sobre el parénquima sano en los casos de pérdida parcial de parénquima sería la causa del incremento de la microalbuminuria<sup>226,227,228</sup>. Este efecto es más marcado al final del seguimiento.

En la tabla XXIII puede observarse como los niveles del cociente microalbúmina/creatinina eran más elevados al principio que al final, con diferencias estadísticamente significativas. No obstante, es necesario recordar que ocurre lo mismo en situación fisiológica, es decir, en todos los casos en los que se estudian los cocientes urinarios, los valores son más elevados cuanto menor edad tiene el paciente. Desde el punto de vista cualitativo, no se comprobaron diferencias en la frecuencia de pacientes con microalbuminuria elevada en ambos momentos del estudio (Tabla XXIV).

El segundo marcador más frecuentemente alterado al realizar el diagnóstico de RVU fue el cociente NAG/creatinina (23,08 %) (Tabla VII). Del mismo modo que los dos anteriores parámetros de función renal estudiados, el valor de dicho cociente se fue incrementando a medida que aumentaba el grado de RVU. Así, el valor de la mediana de ese parámetro en los niños con grado II fue 2,99 U/g y en el grado V 26,58 U/g, con diferencias estadísticamente significativas al clasificar la muestra según los distintos grados e intensidad del RVU (Tablas VIII y IX); esas diferencias no fueron significativas al expresarse los resultados de modo cualitativo (Tabla X). Una vez curado el RVU, esas diferencias ya no existían (Tablas XVI y XVII). En nuestra serie, la eliminación urinaria de NAG/creatinina estuvo elevada en los casos en los que existían varias cicatrices unilaterales (33,33%), en los de pielonefritis aguda (25%) y cuando existía una cicatriz unilateral (16,66%). La eliminación urinaria de NAG no se incrementó en los casos de riñón atrófico (Tabla XI). Los resultados según los hallazgos observados en la gammagrafía renal se normalizaron al final del estudio (Tabla XX). Por esa razón, las diferencias en los valores del cociente NAG/creatinina fueron estadísticamente significativas entre ambos periodos del estudio (Tabla XXIII). Lo mismo puede aplicarse al estudiar ese parámetro desde el punto de vista cualitativo (Tabla XXIV).

En definitiva, al concluir el estudio, ningún paciente, tenía la eliminación urinaria de NAG incrementada, signo de que ya no existía hiperpresión en la vía urinaria, una vez que estaba resuelto el RVU. Por tanto, al contrario de la microalbúmina, que como hemos indicado más arriba, es marcador predominante de hiperfiltración, la NAG debe ser un marcador propio de agresión inducida por la hiperpresión en la vía urinaria.

La N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa es un enzima específico de las células del túbulo proximal renal que pasa a la luz tubular y, por tanto, a la orina cuando existe una agresión celular. Sus niveles pueden estar elevados en los casos de obstrucción de la vía urinaria y en los de reflujo vesicoureteral<sup>232,233,234</sup>. Es menos sensible que los dos marcadores anteriores, pero más específico.

El filtrado glomerular renal, puesto que es el último parámetro de función renal que siempre se perturba, solo estuvo alterado al diagnóstico en el 14,81% de los casos (Tabla VII). El escalonamiento negativo descrito con los otros parámetros a medida que empeoraba el grado de RVU, también se observó con el GFR, de tal modo que el valor medio en los pacientes con grado II fue 144,89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y en el grado V 63,01ml/min/1,73m<sup>2</sup>; las diferencias entre grados fueron significativas (Tabla VIII), aunque esas diferencias no eran patentes al clasificar la muestra según la intensidad del RVU (Tabla IX) y al mostrar los resultados de modo cualitativo (Tabla X). Al finalizar el periodo de seguimiento, ya no existían diferencias entre los pacientes adscritos a cada uno de los grados e intensidad del RVU (Tablas XVI, XVII y XVIII).

Como era de esperar, salvo en un caso, la reducción de GFR únicamente se observó al inicio en aquellos pacientes con pérdida de parénquima renal (Tabla XI). Al concluir el estudio, la tasa de reducción del filtrado glomerular se limitaba a solo dos pacientes (3,70%) (Tabla XV). Estos dos niños, tenían una pérdida notable de parénquima, ya que eran portadores de cicatrices renales bilaterales (Tabla XX); ambos habían sido diagnosticados al inicio de RVU grado IV. Al comparar los niveles de GFR al inicio y al final del estudio, existían diferencias estadísticamente significativas entre dichos niveles (Tabla XXIII). No obstante, al diagnóstico, ocho pacientes tenían reducción del GFR y en la conclusión, como ya hemos indicado, únicamente dos (Tabla XXIV). Esta mejoría en la tasa de filtración glomerular es un signo propio de la edad infantil, es decir, la capacidad de hipertrofia de las nefronas restantes se incrementa con el paso del tiempo.

La asociación de enfermedad renal crónica terminal y RVU es conocida desde antiguo. En los años 50 del pasado siglo empezó a hacer fortuna el término ya en desuso de pielonefritis crónica<sup>119,129, 235, 236</sup>. En esa década y en las siguientes al no disponerse de técnicas sustitutivas y, mucho menos, de trasplante renal, la pielonefritis crónica bilateral abocaba irremediablemente en uremia y muerte. Por este motivo, se desarrollaron con premura dos técnicas encaminadas a evitar el fatal desenlace. Nos referimos a la profilaxis antibiótica prolongada<sup>232, 238</sup>, y a las técnicas quirúrgicas destinadas a corregir el RVU<sup>167, 168, 169</sup>. Hasta una vez alcanzada la tecnología necesaria para desarrollar la práctica de la hemodiálisis y del trasplante renal pediátricos, la ahora conocida como nefropatía de reflujo, fue la causa más importante de enfermedad renal crónica terminal hasta hace muy pocos años<sup>239, 240, 241</sup>.

En todo caso, la causa del fallo renal crónico no era el RVU en sí mismo, sino la reducción notable del parénquima renal que existía en esos casos y, especialmente, las cicatrices renales bilaterales<sup>242</sup>. No obstante, es necesario recordar que no en todas las comunidades, la nefropatía de reflujo fue la causa más importante de enfermedad renal crónica. Así, en alguna circunstancia, fue una alta tasa de glomerulopatías crónicas<sup>243</sup> y en otras, se debió a un alto nivel en la calidad de la asistencia pediátrica<sup>244</sup>.

Los cuatro parámetros estudiados miden diversos aspectos de la función renal. Se observó una relación inversa de la osmolalidad urinaria máxima con los cocientes microalbúmina/creatinina y NAG/creatinina tanto al inicio (Tabla XII) (gráficos 2 y 3) como al final del periodo de seguimiento (Tabla XXII) (gráficos 5 y 6). Se ha descrito que la osmolalidad urinaria máxima cuando es normal, es un marcador indirecto de filtración glomerular renal, es decir, cuando aquella es normal, éste siempre es normal<sup>223</sup>. Por ello, se encontró una relación directa entre ambos parámetros tanto al diagnóstico de RVU (Tabla XII), como cuando ya estaba resuelto (Tabla XXII). Como hemos indicado, la microalbuminuria es un marcador preferentemente de indemnidad del parénquima renal, por lo que, cuando está elevada, refleja situaciones de hiperfiltración sobre los glomerulos sanos restantes. En éste sentido, se observó una relación inversa entre el GFR y la eliminación urinaria de albúmina tanto al inicio (Tabla XII) como al final del estudio (Tabla XXII). Como se ha expresado más arriba, la microalbuminuria y la eliminación urinaria de NAG son marcadores que indican aspectos distintos del daño renal relacionado con el RVU. En este sentido no se halló relación entre estos parámetros al final del estudio, cuando el RVU ya estaba resuelto (Tabla XXII).

En síntesis, en nuestro estudio puede observarse como, al inicio, en un porcentaje elevado de pacientes existía una alteración de la función renal, es decir, la "auténtica" nefropatía de RVU. Este daño renal debe ser secundario a dos factores, la pérdida de parénquima inicial (sea congénita o por las primeras cicatrices formadas antes de diagnosticarse el RVU) y la propia hiperpresión que en la vía urinaria produce el propio RVU. En efecto, desde hace algo más de 20 años<sup>245</sup>, se conoce que las mal llamadas, de antiguo, cicatrices congénitas o primarias<sup>246</sup>, no eran más que situaciones de ausencia de parénquima sano en cuyo lugar existían lesiones de displasia renal<sup>132</sup>.

Esta grave lesión morfológica se ha descrito especialmente en varones con RVU preferentemente unilateral másivo<sup>247, 248</sup>. El efecto de la hiperpresión sobre la función renal se ha estudiado especialmente en pacientes con obstrucción de la unión pieloureteral<sup>215, 216, 217, 249</sup>. Haciendo un inciso, es necesario recordar que en pacientes portadores de esta malformación se han descrito lesiones histológicas renales indicativas de un mal desarrollo renal, si bien esas lesiones histológicas son menos llamativas que en los casos de RVU<sup>250, 251</sup>. En la actualidad, se sabe que el defecto de concentración originado en estas situaciones de hiperpresión es causado por una reducción de la actividad de las acuaporinas 1, 2 y 3 en los túbulos colectores renales<sup>252, 253</sup>. Por tanto, es razonable pensar que el defecto de concentración observado al diagnóstico en los niños con RVU tendría un doble origen, la desestructuración del parénquima cuando existe displasia renal y la reducción de la actividad de las acuaporinas.

En contra de la que ocurre al diagnóstico, la alteración de la función renal observada al final del estudio, ya no debe denominarse nefropatía de reflujo sino nefropatía cicatrizal (*scar nephropathy*), aunque en el fondo se trata de algo más, es decir, de la pérdida de parénquima que, a las lesiones cicatriciales, se suman las lesiones displásicas congénitas.

El razonamiento acerca del significado del RVU y el modo en que debía ser abordado, han cambiado notablemente con el paso del tiempo, tanto desde el punto de vista médico como del quirúrgico. Basta recordar que no hace más de 20 años, se consideraba que el RVU era el causante de las cicatrices renales y que, hoy en día, muchos médicos creen que el RVU es, en sí mismo, la causa de las infecciones de orina que estos pacientes suelen padecer. Por todas estas consideraciones, el enfoque del tratamiento del RVU en solo 30 años ha cambiado sobremanera. De esta forma, en nuestro estudio, hemos podido reunir a pacientes tratados, a lo largo de nuestra vida profesional, de tres formas distintas, a saber, mediante cirugía abierta, cirugía endoscópica o tratamiento profiláctico (Tabla XXV).

Aunque existían diferencias en cuanto a la intensidad del RVU entre los niños sometidos a tratamiento médico con respecto a los que recibieron alguna de las otras dos modalidades quirúrgicas (Tablas XXVII y XXVIII), no se apreciaron discrepancias ni en la edad al diagnóstico ni en la edad en que fueron tratados (apartado 4.2).

Con respecto a la función renal al diagnóstico, no se comprobaron diferencias entre los tres grupos de tratamiento en relación con el valor de tres de los parámetros funcionales estudiados la osmolalidad máxima y los dos cocientes desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo (Tablas XXIX y XXX). Cuantitativamente, en el parámetro funcional renal más sensible, es decir, la capacidad de concentración renal, se observó un escalonamiento en los valores medios (más elevados en el tratamiento médico y más reducidos en el tratamiento quirúrgico) (Tabla XXIX). El comportamiento del GFR fue distinto, es decir, no se comprobaron diferencias al expresar los resultados de modo cuantitativo (Tabla XXIX), pero sí, al hacerlo de modo cualitativo (Tabla XXX). En cambio, al final del periodo de seguimiento, solo existían diferencias entre grupos al estudiar el GFR (Tablas XXXIV y XXXV).

Los datos referidos en los dos párrafos anteriores, merecen dos reflexiones. La primera es que el descenso del GFR presente en los niños tratados quirúrgicamente no consiguió remontarse una vez intervenidos, puesto que la intervención atenúa la hipertensión pero no repone el parénquima perdido. Así, solo dos de los niños tratados quirúrgicamente (12,50%) tenían el parénquima renal íntegro (Tabla XXXIII). En cambio, el parénquima renal estaba intacto en el 29,62% y en el 26,08% de los niños que recibieron tratamiento médico o cistoscópico, respectivamente (Tabla XXXIII).

La segunda se refiere a los otros tres parámetros funcionales estudiados. Aunque a nivel individual persisten, en algunos niños, el defecto de concentración y el incremento en la albuminuria, a nivel global no se comprobaron diferencias según el tratamiento empleado. Una vez resuelto el RVU y, por tanto, la hipertensión, solo quedan los defectos funcionales atribuidos a la pérdida de parénquima renal, aunque como se mostrará a continuación pueden intervenir otros factores no estudiados o no conocidos.

Concretando todo lo referido, podemos afirmar que el GFR está en relación con la cantidad de parénquima (los dos niños con enfermedad renal crónica tenían cicatrices bilaterales) y que la eliminación urinaria de NAG depende de la hiperpresión, puesto que una vez resuelto el RVU, ningún niño presentaba niveles elevados. Para intentar definir con que parámetros se relaciona la osmolalidad urinaria máxima, hemos diseñado la tabla XXXVI. En la misma, se observa que ningún niño con RVU de los grados I y II tuvo defecto de concentración al final del periodo de seguimiento por lo que se podría pensar, inicialmente, que el defecto de concentración debe estar en relación con la intensidad del RVU. No obstante, cuatro de los cinco niños con RVU grado V y 18 de los 25 con RVU grado IV tenían una osmolalidad máxima rigurosamente normal; en cambio, los ocho niños con esos grados de RVU que concentraban mal, tenían pérdida de parénquima. Por ello, creemos que el defecto de concentración está relacionado con esa pérdida de tejido renal sano. La excepción que confirma la regla, son los dos pacientes con RVU grado III, DMSA normal y osmolalidad reducida (Tabla XX). En este caso, la única explicación es que estos pacientes tengan una reducción congénita del número de nefronas. El comportamiento de la eliminación urinaria de microalbúmina, se ha concretado en la tabla XXXVII. Los doce niños que presentaban una elevación de la MAU tenían pérdida de parénquima renal, lo que demuestra, que es un marcador de hiperfiltración sobre el tejido renal sano<sup>226, 227, 228</sup>. En este punto, es necesario recordar que la microalbuminuria puede incrementarse en otras circunstancias, especialmente en los niños con hipercalciuria<sup>254</sup>. Nuestro grupo ha descrito una alta tasa de hipercalciuria de origen genético en los niños con RVU<sup>255</sup>.

Como corolario final, creemos que el estudio de la función renal con las técnicas adecuadas, es un complemento apropiado y necesario a los métodos morfológicos, de tal modo que su implementación debería ser recomendada en todas las unidades hospitalarias mixtas nefrourológicas. En nuestro grupo aplicamos, además, las pruebas funcionales en una práctica médica, hasta ahora, no mencionada en el texto. Nos referimos a la indicación de la cistografía, tanto en los niños diagnosticados de infección urinaria como de ectasia piélica intraútero. Como ha quedado claramente demostrado en los resultados obtenidos en este trabajo el RVU, especialmente al inicio, se asocia con anomalías de la función renal. Por ello, en nuestro grupo, la indicación de la cistografía en las dos circunstancias antes referidas, es muy simple. Inicialmente, se solicita únicamente en los casos con anomalías morfológicas evidentes (cicatrices renales, hidronefrosis, ectasia piélica con dilatación ureteral) y/o cuando se aprecian anomalías de la función renal<sup>222,256,257,258</sup>. En el resto de los casos, solo se requiere si la evolución clínica es negativa.

Tabla XXXVI

Capacidad de concentración renal al final del periodo de seguimiento en relación con el grado de RVU y con las anomalías morfológicas realizadas con DMSA

DMSA Final		Uosm (mOsm/Kg) Grado RVU				
		I	II	III	IV	V
Parénquima completo	Concentra	1	8	9	2	1
	No concentra	2				
Una cicatriz unilateral	Concentra	4		9	4	
	No concentra	1				
Varias cicatrices unilaterales	Concentra	1	6		1	
	No concentra	1				
Varias cicatrices bilaterales	Concentra	2				
	No concentra	1			3	
Riñón atrófico o agenesia	Concentra	1		7	9	3
	No concentra	1			3	

Tabla XXXVII

Eliminación urinaria de microalbúmina al final del periodo de seguimiento en relación con el grado de RVU y con las anomalías morfológicas realizadas con DMSA

DMSA Final		MAU/Creatinina ( $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ ) / Grado RVU				
		I	II	III	IV	V
Parénquima completo	Normal	1	8	7	2	
	Anormal					
Una cicatriz unilateral	Normal	4		7	3	
	Anormal	2			2	
Varias cicatrices unilaterales	Normal	4			1	
	Anormal	1				
Varias cicatrices bilaterales	Normal	1	2		3	
	Anormal	2				
Riñón atrófico o agenesia	Normal	1		5	10	1
	Anormal	1			2	

### Conclusiones:

1. La anomalía más frecuentemente observada en el estudio renal funcional inicial fue el defecto de la capacidad de concentración, seguida por un incremento de la eliminación urinaria de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa y de microalbúmina. Estos defectos funcionales son la expresión de la “auténtica” nefropatía de reflujo.

2. Al diagnóstico, tanto los valores de la osmolalidad urinaria máxima como la eliminación urinaria de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa y el filtrado glomerular renal se relacionaron con el grado de reflujo vesicoureteral. Así mismo, los dos primeros se relacionaron con la intensidad del reflujo vesicoureteral.

3. Al final del periodo de seguimiento las anomalías residuales más frecuentes fueron el incremento en la eliminación urinaria de microalbúmina y la reducción de la osmolalidad urinaria máxima. Estos defectos funcionales son la expresión de la “auténtica” nefropatía cicatrizal.

4. De todos los parámetros funcionales estudiados, únicamente la eliminación urinaria de microalbúmina se relacionó con el grado inicial de reflujo vesicoureteral una vez concluido el estudio.

5. Al final del periodo de seguimiento, la frecuencia del defecto de la capacidad de concentración, el incremento de la eliminación urinaria de NAG y la disminución del filtrado glomerular renal, fueron significativamente inferiores que los detectados al diagnóstico.

6. El defecto de la capacidad de concentración y la microalbuminuria parecen ser secundarios tanto a la hiperpresión en la vía urinaria como a la ausencia de parénquima. No obstante, la microalbuminuria es un buen marcador de hiperfiltración glomerular, puesto que una vez curado el reflujo, solo estaba incrementada en pacientes con pérdida de parénquima renal.

7. Al concluir el estudio, ningún paciente, tenía la eliminación urinaria de NAG incrementada. Por tanto, la NAG parece ser un marcador propio de agresión inducida por la hiperpresión en la vía urinaria.

8. Al estudiar la función renal final al dividir la muestra según el tipo de tratamiento realizado, solo se encontró una reducción significativa del GFR en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico.



**BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup>Keyes EL. Urology. New York. Appleton-Century-Crofts. 1926.
- <sup>2</sup>Polk HC Jr. Notes on Galenic urology. Urol Surv 1965; 15:2-6.
- <sup>3</sup>Lines D. 15th century ureteric reflux. Lancet 1982; 2:1473.
- <sup>4</sup>Pozzi S. Ureteroverletzung bei Laparotomi. Zentralbl Gynakol 1893; 17:97-98.
- <sup>5</sup>Sampson JA. Ascending renal infection: with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. Johns Hopkins Hosp Bull 1903; 14:334.
- <sup>6</sup>Young HH. Editorial comment to ascending renal infection. Johns Hopkins Hosp Bull 1903; 14:334.
- <sup>7</sup>Gruber GM. A comparative study of the intravesical ureter in man and experimental animals. J Urol 1929; 21:567-581.
- <sup>8</sup>Kretschmer HL. Cystography: Its value and limitations in surgery of the bladder. Surg Gynecol Obstet 1916; 23:709-717.
- <sup>9</sup>Jeffer RD, Allen MS. Relationship between ureterovesical reflux and infection. J Urol 1962; 88:691-695.
- <sup>10</sup>Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr. Primary vesicoureteral reflux: experimental studies of its etiology. J Urol 1965; 93:165-176.
- <sup>11</sup>Hannan QHA, Stephens FD. The influence of trigonectomy on vesicoureteral reflux in dogs. Invest Urol 1973; 10:469-472.
- <sup>12</sup>Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. Lancet 1974; 2:1114.
- <sup>13</sup>King PA, Stephens FD. Ureteral muscle tone in prevention of vesicoureteral reflux. Invest Urol 1977; 14:488-491.
- <sup>14</sup>Campbell MF. Clinical Pediatric Urology. Philadelphia. WB Saunders Company. 1951.
- <sup>15</sup>Higgins TT, Williams DI, Nash DFE. Urology of Childhood. London. Butterworth. 1951.
- <sup>16</sup>Cruz Hernández M. Apuntes de Pediatría y Puericultura. Sans. (Barcelona). Romargraf S.A. 1966.
- <sup>17</sup>Nelson WE, Vaughan VC, Mc Key RJ. Tratado de Pediatría. Barcelona. 6ª Ed. Salvat. 1977.
- <sup>18</sup>Hutch JA. Vesicoureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. J Urol 1952; 68:457-469.
- <sup>19</sup>Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959; 52:669-672.
- <sup>20</sup>Eckstein HB. Bladder neck Y-V Plasty. En: Surgical Pediatric Urology. Eckstein HB, Hohenfellner R, Williams DI, eds. Philadelphia: WB Saunders Company 1977, p. 322.
- <sup>21</sup>Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1958; 79:932-941.
- <sup>22</sup>Grégoir W. Le traitement chirurgical du reflux vésicourétéral congénital. Acta Chir Belg 1964; 63:431-439.
- <sup>23</sup>Cohen SJ. The Cohen reimplantation. Technique Birth Defects Orig Artic Ser 1977; 13:391-395.



- <sup>24</sup>Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Brit Med J* 1984; 289:5-7.
- <sup>25</sup>O'Donnell B, Puri P. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux: results in 94 ureters. *Brit Med J* 1986; 293:1404-6.
- <sup>26</sup>Atala A, Kavoussi LR, Golstein DS, Retik AB, Peters CA. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993; 150:748-751.
- <sup>27</sup>Moore KL, Persaud TNV. *Embriología Clínica Vol II 6ª Edición*. México DF: Ed. McGraw-Hill Interamericana 2001, p. 311.
- <sup>28</sup>Mackie LR, Stephens FD. Duplex kidneys. A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114:274-280.
- <sup>29</sup>Langman J. Aparato urinario. En: *Embriología Médica*. Langman J, ed. Madrid: Ed. Importécnica 1997, pp. 148-151.
- <sup>30</sup>Fleming S. N-linked oligosaccharides during human renal organogénesis. *J Anat* 1990; 170:151-160.
- <sup>31</sup>Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, Favre R, Kohler M, Yu O, Vonesch JL. A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8:371-384.
- <sup>32</sup>Sariola H, Saarma M, Sainio K, Arumäe U, Palgi J, Vaahtokari A, Thesleff I, Karavanov. Dependence of kidney morphogenesis on the expression of nerve growth factor receptor. *Science* 1991; 254:571-573.
- <sup>33</sup>Arant BS Jr. Postnatal development of renal function during the first year of life. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:308-313.
- <sup>34</sup>King LR, Kazmi SO, Belman AB. Natural history of vesicoureteral reflux. Outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol Clin North Am* 1974; 1:441-455.
- <sup>35</sup>Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: anatomical and physiological considerations. I. In relation to the ureterovesical junction. *J Urol* 1968; 100:623-32.
- <sup>36</sup>Willians I. Reflujo vesicoureteral. En: *Nefrourología Pediátrica*. Willians I, ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana 1976, pp. 140-169.
- <sup>37</sup>Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82:573-83.
- <sup>38</sup>Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. The intravesical ureter in primary reflux. *J Urol* 1969; 101:824-832.
- <sup>39</sup>Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol* 1961; 86:534-538.
- <sup>40</sup>Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol* 1967; 5:164-178.
- <sup>41</sup>Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, Radmayr C. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol* 2003; 170:2423-7.
- <sup>42</sup>Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 1969; 102:504-509.
- <sup>43</sup>Perales L. Anatomía, fisiología y farmacología del tracto urinario inferior. En Salinas Casado J, Romero Maroto J, Perales Cabanas L, Eds. *Urodinámica clínica*. Madrid: Veetor Ediciones, 1989, pp.1-32.

- <sup>44</sup>Wein AJ Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, Editors. *Campbell's Urology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Ed. 1992; pp.573-642.
- <sup>45</sup>Bradley WE, Timm GW, Scott FB. Innervation of the detrusor muscle and urethra. *Urol Clin North Am* 1974;1:3-27.
- <sup>46</sup>Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104:222-226.
- <sup>47</sup>Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infections. *Arch Dis Child* 1991; 66:232-234.
- <sup>48</sup>Smellie J, Norman ICS. Urinary tract infection: clinical aspects. *Paediatric Urology*. En: Williams D, Johnston J, Eds. London: Ed. Butterworth Scientific 1982, pp. 95-112.
- <sup>49</sup>Roberts JA, Riopelle AJ. Vesicoureteral reflux in the primate: III Effect of urinary tract infection on maturation of the ureterovesical junction. *Pediatrics* 1978; 61:853-857.
- <sup>50</sup>Gross GW, Lebowitz RL. Infection does not cause reflux. *Am J Roentgenol*. 1981; 137:929-932.
- <sup>51</sup>Kurth KH, Alleman ER, Schröder FH. Major and minor complications of posterior urethral valves. *J Urol* 1981; 126:517-519.
- <sup>52</sup>Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148:1703-1705.
- <sup>53</sup>Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED, Abbott GD, Lynn KL. Vesicoureteric reflux: Segregation analysis. *Am J Med Genet* 1985; 20:577-584.
- <sup>54</sup>Gosalbez R. Reflujo Vesicoureteral. En: *Urología Pediátrica*. Garat J M, Gosálvez R, Eds. Barcelona. Ed. Salvat. 1987, pp. 271-272.
- <sup>55</sup>Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993; 187:157-60.
- <sup>56</sup>Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 27:747-748.
- <sup>57</sup>Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991; 87:538-543.
- <sup>58</sup>Manley CB, Epstein ES. Reflux in blond haired girls. *J Urol* 1981; 125:698-700.
- <sup>59</sup>Urrutia EJ, Lebowitz RL. Relationship between hair/eye color and primary vesicoureteral reflux in children. *Urol Radiol* 1985; 7:23-24.
- <sup>60</sup>Shopfner CE. Vesicoureteral reflux: five years re-evaluation. *Radiology* 1970; 95:637-648.
- <sup>61</sup>Baker R, Maxted W, Mayllath J, Shuman I. Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966; 95:27-32.
- <sup>62</sup>Walker RD, Duckett JW, Bartone FF, McLin PH, Richard GA. Screening schoolchildren for urologic disease *Birth Defects. Orig Artic Ser* 1977; 13:399-407.
- <sup>63</sup>Christie BA. Incidence and etiology of vesicoureteral reflux in apparently normal dogs. *Invest Urol* 1971; 9:184-194.
- <sup>64</sup>Roberts JA. Vesicoureteral reflux in the primate. *Invest Urol* 1974; 12:88-91.
- <sup>65</sup>Hollowell JG, Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168:2138-2141.

- <sup>66</sup>Stephens FD, Joske RA, Simmons RT. Megaureter with vesico-ureteric reflux in twins. *Aust NZ J Surg* 1955; 24:192-194.
- <sup>67</sup>Tobenkin MI. Hereditary vesicoureteral reflux. *South Med J* 1964; 57:139-147.
- <sup>68</sup>Mulcahy JJ, Kelalis PP, Stickler GB, Burke EC. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 1970; 104:762-764.
- <sup>69</sup>Dwoskin JY. Sibling uropathology. *J Urol* 1976; 115:726-727.
- <sup>70</sup>Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux in children: a prospective study. *J Urol* 1982; 128:774-778.
- <sup>71</sup>Noe HN. The long-term result of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148:1739-1742.
- <sup>72</sup>Lewy PR, Belman AB. Familial occurrence of nonobstructive, noninfections vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatr* 1975; 86:851-856.
- <sup>73</sup>Burger RH, Burger SE. Genetic determination of urologic disease. *Urol Clin North Am* 1974; 1:419-440.
- <sup>74</sup>Kiruluta HG, Fraser K, Owen L. The significance of the adrenergic nerves in the etiology of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1986; 136:232-235.
- <sup>75</sup>Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148:1869-1871.
- <sup>76</sup>Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:788-797.
- <sup>77</sup>Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiené A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2864-2870.
- <sup>78</sup>Oshima K, Miyazaki Y, Brock JW 3rd, Adams MC, Ichikawa I, Pope JC 4th. Angiotensin type II receptor expression and ureteral budding. *J Urol* 2001; 166:1848-1852.
- <sup>79</sup>Burger RH Smith C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 1971; 106:845-851.
- <sup>80</sup>Mak RH, Kuo HJ. Primary ureteral reflux: emerging insights from molecular and genetic studies. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:181-185.
- <sup>81</sup>Kerr DE, Liang F, Bondioli Kr, Zheo H, Kreidich G, Well Rj, Sun TT. The bladder as a birreactor: urothelium producción and secretion of growth hormona into urine. *Nat Biotechnol* 1998; 16:75-79.
- <sup>82</sup>Morales A, Calvo R, Chaffanel M, Bueno A, Miguelez C, del Castillo E. Embriología y genética del reflujo vesicoureteral primario y de la displasia renal asociada. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 99-111.
- <sup>83</sup>Vivaldi E, Cotran R, Zangwill DP, Kass EH. Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non-obstructive pyelonephritis. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1959; 102:242-244.
- <sup>84</sup>Ellen RP, Gibbons RJ. Parameters affecting the adherence and tissue tropisms of *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun* 1974; 9:85-91.
- <sup>85</sup>Svanborg Edén C, Hansson HA. *Escherichia coli* pili as posible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1978; 21:229-237.

- <sup>86</sup>Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lidin-Janson G, Lindberg U, Svanborg Ed3n C. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 1981; 31:564-570.
- <sup>87</sup>K3llenius G, M3llby R, Svenson SB, Helin I, Hultberg H, Cedergren B, Winberg J. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981; 2:1369-1372.
- <sup>88</sup>Kisielius PV, Schwan WR, Amundsen SK, Duncan JL, Schaeffer AJ. In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 and P pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. *Infect Immun* 1989; 57:1656-1662.
- <sup>89</sup>Johnson JR, Roberts PL, Stamm WE. P fimbriae and other virulence factors in *Escherichia coli* urosepsis: association with patients characteristics. *J Infect Dis* 1987; 156:225-229.
- <sup>90</sup>Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, Louis M, M3llby R, Winberg J, Normark S. The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11889-11893.
- <sup>91</sup>Johnson JR, Stell AL, Kaster N, Fasching C, O'Bryan TT. Novel molecular variants of allele I of the *Escherichia coli* P fimbrial adhesin gene *papG*. *Infect Immun* 2001; 69:2318-2327.
- <sup>92</sup>Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the *foc* locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology* 2006; 152:1799-1806.
- <sup>93</sup>Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:14170-14175.
- <sup>94</sup>Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007; 4:e329.
- <sup>95</sup>Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. En: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Davison AM, Cameron S, Gr3nfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CQ, eds., Oxford: Ed. Oxford University Press 1997, pp. 1659-1676.
- <sup>96</sup>Tseng CC, Wu JJ, Liu HL, Sung JM, Huang JJ. Roles of host and bacterial virulence factors in the development of upper urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:744-752.
- <sup>97</sup>Craig JC, Knight JF, Surehkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr* 1996; 128:23-27.
- <sup>98</sup>Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1985; 75:901-3.
- <sup>99</sup>Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1986; 78:96-99. .
- <sup>100</sup>Wiswell TE, Geschke DW. Risk from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics* 1989; 83:1011-1015.
- <sup>101</sup>Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116:103-105.

- <sup>102</sup>Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2008; 179:1564-1567.
- <sup>103</sup>Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Freundés B, Godaly G, Gustafsson E, Hang L, Hedlund M, Karpman D, Lundstedt AC, Samuelsson M, Samuelsson P, Svensson M, Wullt B. The 'innate' host response protects and damages the infected urinary tract. *Ann Med* 2001; 33:563-570.
- <sup>104</sup>Edén CS, Leffler H. Glycosphingolipids of human urinary tract epithelial cells as possible receptors for adhering *Escherichia coli* bacteria. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980; Suppl 24:144-147.
- <sup>105</sup>Leffler H, Svanborg-Edén C. Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun* 1981; 34:920-929.
- <sup>106</sup>Hagberg L, Hull R, Hull S, McGhee JR, Michalek SM, Svanborg Edén C. Difference in susceptibility to gram-negative urinary tract infection between C3/HeJ and C3H/HeN mice. *Infect Immun* 1984; 46:839-844.
- <sup>107</sup>Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282:2085-2088.
- <sup>108</sup>Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004; 72:3179-3186.
- <sup>109</sup>Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Ragnarsdóttir B, Svensson M, Wullt B. Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:33-39.
- <sup>110</sup>Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 2007; 196:475-484.
- <sup>111</sup>Freundés B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000; 192:881-890.
- <sup>112</sup>Svensson M, Irjala H, Alm P, Holmqvist B, Lundstedt AC, Svanborg C. Natural history of renal scarring in susceptible *mIL-8Rh<sup>-/-</sup>* mice. *Kidney Int* 2005; 67:103-110.
- <sup>113</sup>Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdóttir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007; 195:1227-1234.
- <sup>114</sup>Artifoni L, Negrisolo S, Montini G, Zucchetto P, Molinari PP, Cassar W, Destro R, Anglani F, Rigamonti W, Zacchello G, Murer L. Interleukin-8 and CXCR1 receptor functional polymorphisms and susceptibility to acute pyelonephritis. *J Urol* 2007; 177:1102-1106.
- <sup>115</sup>Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335:468-474.
- <sup>116</sup>Johnson JR, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:773-791.

- <sup>117</sup>Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:551-581.
- <sup>118</sup>International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67:392-400.
- <sup>119</sup>Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 1960; 11:219-231
- <sup>120</sup>Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975; 3:111-113.
- <sup>121</sup>Friedland GW. Post-reimplantation renal scarring. En: *Reflux Nephropathy*. Hodson J, Kincaid-Smith P, eds. New York: Ed. Masson Publishing USA 1979, pp. 323-333.
- <sup>122</sup>Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975; 3:105-109.
- <sup>123</sup>Chevalier RL. Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1999;13:612-619.
- <sup>124</sup>Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelievre-Pegorier M, LeRoy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:175-180.
- <sup>125</sup>Chevalier RL, Goyal S, Wolstenholme JT, Thornhill BA. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by epidermal growth factor. *Kidney Int* 1998; 54:38-47.
- <sup>126</sup>Chung KH, Chevalier RL. Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction. *J Urol* 1996; 155: 1139-1144.
- <sup>127</sup>Chevalier RL, Sturgill BC, Jones CE, Kaiser DL. Morphologic correlates of the renal growth arrest in neonatal partial ureteral obstruction. *Pediatr Res* 1987; 21:338-346.
- <sup>128</sup>Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1:132-141.
- <sup>129</sup>Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Ped Nephrol* 1989; 3:1-5.
- <sup>130</sup>Harrison RB, Howards SS, Thomas BR. Medial deviation of the upper pole calyx on the intravenous urogram as an indication of vesicoureteral reflux. *Am J Roentgenol* 1976; 126:1189-1193.
- <sup>131</sup>Chevalier RL, Gómez RA. Obstructive uropathy. En: *Pediatric Nephrology*, 3ª ed Holliday MA, Barrat TM, Avner ED eds. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins 1993, pp. 994-1005.
- <sup>132</sup>Daïka-Dahmane F, Dommergues M, Muller F, Narcy F, Lacoste M, Beziau A, Dumez Y, Gubler MC. Development of human fetal kidney in obstructive uropathy: Correlations with ultrasonography and urine biochemistry. *Kidney Int* 1997; 52:21-23.
- <sup>133</sup>Awazu M, Barakat AY, Chevalier RL, Ichikawa I. The cause of uremia in obstructed kidneys. *J Ped* 1989; 114:179-186.
- <sup>134</sup>Dillon Mj, Goonasekera CDA. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2377-2383.
- <sup>135</sup>Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. The progresión of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92:776-784.



- <sup>136</sup>Estudio colaborativo del H. Infantil La Paz (Madrid), Central de Asturias (Oviedo), Cruces (Bilbao), Miguel Servet (Zaragoza), Virgen de la Salud (Toledo) y Ramón y Cajal (Madrid): Nefropatía por reflujo: evolución y repercusión en la edad adulta. *Nefrología* 1997; 17, S2:24.
- <sup>137</sup>Baskin L, DiSandro M, Li Y, Li W, Hayward S, Cunha G. Mesenchymal-epithelial interactions in bladder smooth muscle development: effects of the local tissue environment. *J Urol* 2001; 165:1283-1288.
- <sup>138</sup>Oswald J, Brenner E, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. Longitudinal and thickness measurement of the normal distal and intravesical ureter in human fetuses. *J Urol* 2003; 169:1501-1504.
- <sup>139</sup>Ferri N, Garton KJ, Raines EW. An NF-kappa B dependent transcriptional program is required for collagen remodelling by human smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2003; 30:19757-64.
- <sup>140</sup>Oswald J, Brenner E, Schwentner Ch, Débil M, Bartsh G, Fritsch, Radmayr C. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux a morphological and immunohistochemical characterisation. *J Urol* 2003; 170:2423-2427.
- <sup>141</sup>Gowen B, Borg TK, Ghaffar A, Mayer EP. Selective adhesion of macrophages to denatured forms of type I collagen is mediated by scavenger receptors. *Matrix Biol* 2000; 19:61-71.
- <sup>142</sup>Henson PM, Bratton DL, Fadok VA. Apoptotic cell removal. *Current Biol* 2001; 11:795-805.
- <sup>143</sup>Best TM, Hunter KD. Muscle injury and repair. *Phys Med Rehabil Clin Am* 2000; 11:251-66.
- <sup>144</sup>Vos CM, Sjulson L, Nath A, McArthur JC, Pardo CA, Rothstein J, Conant K. Cytotoxicity by matrix metalloproteinase-1 in organotypic spinal cord and dissociated neuronal cultures. *Exp Neurol* 2000; 163:324-30.
- <sup>145</sup>Schppan D, Somasundaram R, Dieterich W, Ehnis T, Bauer M. The extracellular matrix in cellular proliferation and differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733:87-102.
- <sup>146</sup>Oswald J, Schwentner C, Brenner E, Débil M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *J Urol* 2004; 172:1099-1102.
- <sup>147</sup>Schwentner C, Oswald A, Lunacek A E, Pelzer H, Fritsch B, Schlenck A, Karatzas G, Radmayr C. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180:694-700.
- <sup>148</sup>Stehr M, Estrada CR, Khoury J, Danciu TE, Sullivan Mp, Peters CA, Solomon KR, Freeman MR, Adam RM. Caveolae are negative regulators of transforming growth factor-beta1 signaling in ureteral smooth muscle cells. *J Urol* 2004; 172:2451-2455.
- <sup>149</sup>Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Schlenck B, Berger AP, Deibl M, Fritsch H, Bartsch G, Radmayr C. Structural changes of the intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux- does ischemia have a role? *J Urol* 2006; 176:2212.
- <sup>150</sup>Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C. Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2005; 174:1981-1986.

- <sup>151</sup>Schaafsma D, McNeill KD, Stemack GL, Gosens R, Baarsma HA, Dekkers BG et al. Insulin increases the expression of contractile phenotype markers in airway smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293:429-439.
- <sup>152</sup>Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation and function of IGF-1, IGF-1R and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:435-44.
- <sup>153</sup>Davila D, Piriz J, Trejo JL, Nunez A, Torres-Aleman I. Insulin and insulin-like growth factor I signalling in neurons. *Front Biosci* 2007; 12:3194-3202.
- <sup>154</sup>Wewer UM, Iba K, Durkin ME, Nielsen FC, Loechel F, Gilpin BJ, Kuang W, Engvall E, Albrechtsen R. Tetranectin is a novel marker for myogenesis during embryonic development, muscle regeneration, and muscle differentiation in vitro *Dev Biol*. 1998; 200:247-259.
- <sup>155</sup>Chiquet-Ehrismann RC, Tucker RP. Connective tissues signalling by tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1085-1089.
- <sup>156</sup>Tran KT, Griffith L, Wells A. Extracellular matrix signalling through growth factor receptors during wound healing. *Wound Repair Regen* 2004; 12:262-268.
- <sup>157</sup>García Medina A, García Nieto V, Muros de Fuentes M, Morera A. Incidencia del defecto de la capacidad de concentración en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985; 22:202.
- <sup>158</sup>García Nieto VM, Monge M, Luis MI, Hernández MJ. Capacidad de concentración renal. La osmolaridad urinaria máxima como marcador de la tasa de filtración glomerular renal. *Can Pediatr* 2005; 29:41-46.
- <sup>159</sup>Cameron JS, Blandford G. The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. *Lancet* 1966; 2:242-247.
- <sup>160</sup>Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta 2-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1183-1185.
- <sup>161</sup>García Nieto V, Luis Yanes MI, Hernández González MJ, Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A. Sensitivity and specificity of four procedures for estimating the renal function to detect morphological anomalies in paediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:C104
- <sup>162</sup>Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: *Nefrología Pediátrica*, 2ª ed García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B, eds. Madrid: Ed. Aula Médica 2006; pp. 39-49.
- <sup>163</sup>Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux: Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-1851.
- <sup>164</sup>Bailey RR. Commentary: The management of grade I and II (non dilating) vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1693-1695.
- <sup>165</sup>Loris C, Areses R, Escribano J, Valenciano B, Fraga GM, Gracia J. Guía práctica clínica del reflujo vesico-ureteral primario en niños. *Can Pediatr* 2007; 31:95-104.
- <sup>166</sup>Shokeir FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1962; 87:669-680.
- <sup>167</sup>Bischoff P. Mega-ureter. *Br J Urol* 1957; 29:416-423.



- <sup>168</sup>Hutch JA. Ureteric advancement operation: anatomy, technique and early results. *J Urol* 1963; 89:180-184.
- <sup>169</sup>Zaontz MR, Maizels M, Sugar EC, Firlit CF. Detrusorrhaphy: extravesical ureteral advancement to correct vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1987; 138:947-949.
- <sup>170</sup>Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959; 82:573-583.
- <sup>171</sup>Mathisen W. Vesicoureteral reflux and its surgical correction. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118:965-971.
- <sup>172</sup>Glenn JF, Anderson EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol* 1967; 97:623-626.
- <sup>173</sup>Gil-Vernet JM. A new technique for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1984; 131:456-458.
- <sup>174</sup>O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J* 1984; 289(6436):7-9.
- <sup>175</sup>O'Donnell B, Puri P. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux: results in 94 ureters. *Br Med J* 1986; 293:1404-6.
- <sup>176</sup>Puri P. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux by subureteric injection of polytetrafluoroethylene. *Lancet*. 1990; 335:1320-2.
- <sup>177</sup>Leonard MP. Endoscopic injection therapy for treatment of vesicoureteric reflux: A 20-year perspective. *Paediatr Child Health*. 2002 Oct; 7:545-50.
- <sup>178</sup>Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology* 2002; 60:894-897.
- <sup>179</sup>Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995; 154:800-803.
- <sup>180</sup>Schwab CW Jr, Wu HY, Selman H, Smith G H, Snyder HM 3rd, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15- year perspective. *J Urol* 2002; 168:2594-2599.
- <sup>181</sup>Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2002; 140:230-4.
- <sup>182</sup>Elder JS, Shah MB, Batiste LR, Eaddy M. Endoscopic injection versus antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:15-20.
- <sup>183</sup>Kobelt G, Canning DA, Hensle TW, Läckgren G. The cost-effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003; 169:1480-4.
- <sup>184</sup>Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parenteral preference. *BJU Int* 2003; 92:285-288.
- <sup>185</sup>Puri P, Ninan GK, Surana R. Subureteric teflon injection (STING): results of a European Survey. *Eur Urol* 1995; 27:71-75.

- <sup>186</sup>Kouame DB, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M. Traitement endoscopique des reflux v3sico-ur3teral (RVU) de l'enfant: resultats de 9 ans d'utilisation du Macroplastique (polidim3thysiloxane). *Prog Urol* 2003; 13:1368-1371.
- <sup>187</sup>Diamond DA, Caldamone AA. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 1999; 162:1185-1188.
- <sup>188</sup>Mora MJ, Navarro FJ, Mu3noz MB, Garc3a JI, Paniagua PD. Tratamiento endosc3pico del reflujo vesicoureteral en pediatria: experiencia preliminar con la inyecci3n subureteral de Coaptite. *Arch Esp Urol* 2006; 59:493-499.
- <sup>189</sup>G3tz F, Buzogany I, Jszai V, Kincses I. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Lege Artis Med* 1991; 1:240-245.
- <sup>190</sup>Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: initial experience in pediatric patients by a single surgeon. *Pediatrics* 2006; 118:698-703.
- <sup>191</sup>Puri P, Piker M, Mohanan N, Dawrnt M, Dass L. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006; 176:1856-1860.
- <sup>192</sup>L3ckgren G, Wahlin N, Sk3ldenbergs E, Neveus T, Stenberg A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. *J Urol* 2003; 170:1551-1555.
- <sup>193</sup>Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the children's hospitals of Atlanta experience. *J Urol*. 2003; 170:211-215.
- <sup>194</sup>Canon SJ, Jayanthi VR, Patel AS. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimal invasive option. *J Urol* 2007; 178:269-273.
- <sup>195</sup>Steyaert H, Valla JS. Minimally invasive urologic surgery in children: an overview of what can be done. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15:307-13.
- <sup>196</sup>Rushton HG. Vesicoureteral reflux and renal scarring. En: *Pediatric Nephrology*. Barratt TM, Avner ED, Harman WE, eds. Baltimore: Ed. Williams and Wilkins 1999, pp. 851-871.
- <sup>197</sup>Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117:626-632.
- <sup>198</sup>Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67:392-400.
- <sup>199</sup>Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-63.
- <sup>200</sup>Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106:522-526.
- <sup>201</sup>Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29:151-154.

- <sup>202</sup>García Nieto V, Duque Hernández J, Oliva C, Ruiz Pons M, Martín Fumero L, Gómez Sirvent J, Hernández Marrero J. Determinación mediante DDAVP de los valores normales de osmolalidad urinaria máxima en el primer año de la vida. *Nefrología* 1988; 8 (Suppl 4):37.
- <sup>203</sup>García Nieto V, Muros M, León C, Duque J, Oliva C, Duque R, Ortigosa L. Estudio de la eliminación urinaria de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa y  $\beta$ 2-microalbuminuria en la infancia. Transtorno de su excreción en la diabetes mellitus y en patología renal. *Nefrología* 1990; 10:393-399.
- <sup>204</sup>Carballo Roig N, Yep Chullen G, De la torre E, Ruiz Jarabe C, Asensio Antón J. Variación de la excreción de la N-acetilglucosaminidasa en el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 1991; 34:142-144.
- <sup>205</sup>Gibb DM, Shah V, Preece M, Barratt M. Variability of urine albumin excretion in normal and diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:414-419.
- <sup>206</sup>Yap C, Yap HK, Chio LF. Urine microalbumin/Creatinine ratios in Singapore Children. *The Journal of the Singapore Paediatric Society* 1991; 33:101-106.
- <sup>207</sup>Echos RM, Tosiello RM, Haverstoc DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:113-119.
- <sup>208</sup>Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004;19:153-156.
- <sup>209</sup>Narchi H, Donovan R. Renal power Doppler ultrasound does not predict renal scarring after urinary tract infection. *Scott Med J* 2008; 53:7-10.
- <sup>210</sup>Prevalence of duplex collecting systems in familial vesicoureteral reflux. Hunziker M, Mohanan N, Menezes M, Puri P. *Pediatr Surg Int* 2010; 26:115-7.
- <sup>211</sup>Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. Murer L, Benetti E, Artifoni L. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:788-97.
- <sup>212</sup>Eknoyan G, Suki WN, Martinez-Maldonado M, Anhalt MA. Chronic hydronephrosis: observations on the mechanism of the defect in urine concentration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 134:634-639.
- <sup>213</sup>Kekomaki M, Reunanen M, Vilkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative followup of obstructed kidneys in infancy and childhood. *J Urol* 1982; 128:981-983.
- <sup>214</sup>Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G, Gosalbez R, Montane B, Strauss J. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis. *J Urol* 1996; 155:660-663.
- <sup>215</sup>Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Iravani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J Urol* 1983; 129:784-786.
- <sup>216</sup>Kekomaki M, Walker RD. Fractional excretion of magnesium and renal concentrating capacity in refluxing renal units. *J Urol* 1988; 140:1095-1096.
- <sup>217</sup>García Nieto V, Erice Keppler ML, García Baez M, Gómez Sirvent J, Higuera Linares LM, Montesdeoca R. Alteración de la capacidad de concentración renal como expresión de lesión tubular en el reflujo vesicoureteral en la infancia. *An Esp Pediatr* 1989; 31:498-499.
- <sup>218</sup>Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999; 162:1090-1095.

- <sup>219</sup>Ibáñez Alonso A, Luis Yanes MI, Carmona Cedrés N, Antón Hernández L, García Nieto V. Determinación de la función renal al final del periodo de seguimiento en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral. *Arch Esp Urol*. 2008; 61:167-172.
- <sup>220</sup>García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr* 2008; 97:96-99.
- <sup>221</sup>Gordillo Paniagua G. Estudio de la enfermedad renal. En: *Nefrología Pediátrica* Gordillo Paniagua G, ed.. Madrid: Ed. Mosby-Doyma 1996, pp. 67-87.
- <sup>222</sup>García Nieto VM, Santos F, Rodríguez Iturbe B. Pruebas funcionales renales. En: *Nefrología Pediátrica*, 2ª ed. García-Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B, eds. Madrid: Ed. Aula Médica 2006; pp. 51-62.
- <sup>223</sup>Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumina excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1382-1386.
- <sup>224</sup>Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:246-251.
- <sup>225</sup>Vergouwe Y, Soedamah-Muthu SS, Zgibor J, Chaturvedi N, Forsblom C, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Groop PH, Rewers M, Orchard TJ, Fuller JH, Moons KGM. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 2010; 53:254-262.
- <sup>226</sup>Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey*. *Lancet* 1988; 2:530-533.
- <sup>227</sup>Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:21-5.
- <sup>228</sup>Konda R, Kakizaki H, Nakai H, Hayashi Y, Hosokawa S, Kawaguchi S, Matuoka H, Nonomura K; Reflux Nephrology Forum, Japanese Prospective Study Group. Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron* 2002; 92:812-6.
- <sup>229</sup>Shield JPH, Hunt LP, Baum JD, Pennock CA. Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: which method? *Arch Dis Child* 1995; 72:524-525.
- <sup>230</sup>Del Campo Balsa MT, Tato Rocha RE, Tenias Burillo JM, Ramos Hernández T. Valoración de microalbuminuria en una población pediátrica. *An Esp Pediatr* 1992; 37:187-189.
- <sup>231</sup>Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:559-564.
- <sup>232</sup>Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:21-5.
- <sup>233</sup>Goonasekera CD, Shah V, Dillon MJ. Tubular proteinuria in reflux nephropathy: post ureteric re-implantation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:559-563.

- <sup>234</sup>Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta 2-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1183-1185.
- <sup>235</sup>Stansfeld JM, Webb JK. A plea for the longer treatment of chronic pyelonephritis in children. *Br Med J* 1954; 1:616-618.
- <sup>236</sup>Sommers SC, Gonick HC, Kalmanson GM, Guze LB. Pathogenesis of chronic pyelonephritis. II. Effect of repetitive infection. *Am J Pathol* 1964; 45:729-739.
- <sup>237</sup>Steele RE Jr, Leadbetter GW Jr, Crawford JD. Prognosis of childhood urinary-tract infection. The current status of patients hospitalized between 1940 and 1950. *N Engl J Med* 1963; 269:883-9.
- <sup>238</sup>Normand IC, Smellie JM. Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *Br Med J* 1965; 1:1023-1026.
- <sup>239</sup>Bakshandeh K, Lynne C, Carrion H. Vesicoureteral reflux and end stage renal disease. *J Urol* 1976; 116:557-558.
- <sup>240</sup>Salvatierra O Jr, Tanagho EA. Reflux as a cause of end stage kidney disease: report of 32 cases. *J Urol* 1977; 117:441-443.
- <sup>241</sup>Berger RE, Ansell JS, Shurtleff DB, Hickman RO. Vesicoureteral reflux in children with uremia. Prognostic indicators for treatment and survival. *JAMA* 1981; 246:56-59.
- <sup>242</sup>Silva JM, Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, Oliveira EA. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:981-988.
- <sup>243</sup>Stewart JH, McCarthy SW, Storey BG, Roberts BA, Gallery E, Mahony JF. Diseases causing end-stage renal failure in New South Wales. *Br Med J* 1975; 1:440-443
- <sup>244</sup>Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:438-442.
- <sup>245</sup>Scott JE. Fetal ureteric reflux. *Br J Urol* 1987; 59:291-296.
- <sup>246</sup>Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:30-34.
- <sup>247</sup>Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124:726-730.
- <sup>248</sup>Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Sudo M. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int* 1997; 52:811-816.
- <sup>249</sup>Bratt CG, Aurell M, Jonsson O, Nilsson S. Long-term followup of maximum concentrating ability and glomerular filtration rate in adult obstructed kidneys after pyeloplasty. *J Urol* 1988; 140:273-276.
- <sup>250</sup>Elder JS, Stansbrey R, Dahms BB, Selzman AA. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1995; 154:719-722.
- <sup>251</sup>Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer SB, McLellan DL, Rosen S. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006; 69:137-143.

<sup>252</sup>Yeum CH, Kim SW, Lee SC, Choi KC, Ahn KY, Lee J. Diminished expression of aquaporin water channels in ureteral-obstructed kidney in rats. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37:99-105.

<sup>253</sup>Li C, Wang W, Kwon TH, Isikay L, Wen JG, Marples D, Djurhuus JC, Stockwell A, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J. Downregulation of AQP1, 2, and 3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281:163-171.

<sup>254</sup>Moore ES. Hypercalciuria in children. *Contrib Nephrol* 1981; 27:20-32.

<sup>255</sup>García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:507-511.

<sup>256</sup>García Nieto V, Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A. Ectasia de la pelvis renal en la infancia. ¿Sabemos ya lo que significa y como debe estudiarse? *An Pediatr (Barc)* 2004; 61:489-492.

<sup>257</sup>Luis Yanes MI, Hernández González MJ, García Nieto V. Función renal en niños con ectasia piélica. Libro de ponencias del Congreso de la Asociación Española de Pediatría 2010; pp. 28-30.

<sup>258</sup>González Cerrato S, Rivero Falero M, García Rodríguez VE, Dublán García K, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI, García Nieto VM. Estudio longitudinal de la función renal en niños diagnosticados de ectasia renal simple. Libro de resúmenes del XXXVI Congreso Español de Nefrología Pediátrica 2010, p. 159.