

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS

TESIS DOCTORAL

“INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA CONGÉNITA Y REFLUJO

VESICO URETERAL DE QUINTO GRADO BILATERAL”

Doctorando: SEBASTIÁN G. TOBIA GONZÁLEZ

Director: Prof. Dr. ERNESTO F. WILKS

Codirector: Dr. ALFREDO BERTOLOTTI (+)

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, Luis M. Tobia (+), quién nunca quiso que sea médico, tampoco me empujó hacia la Urología, pero siempre estuvo orgulloso de mis logros y, sin pretenderlo, fue mi Maestro.

A mi madre, Ana María González, que fue mi faro, iluminando mi formación siempre, traccionando para que realice este trabajo, aconsejándome y marcando mi carrera académica.

A mi esposa, Graciela Reyes, el pilar fundamental de mi vida, sin el cual no podría haber logrado todo lo que hice.

A mi hermano, Ignacio Tobia González, que colaboró en la corrección y asesoramiento estadístico.

A mi hermano, Martín Tobia González, que siempre me empujó a terminar la Tesis doctoral.

A mi Director, el Prof. Dr. E. F. Wilks, que en el momento necesario, al fallecer mi padre, me apoyó para poder realizar la Tesis.

A mi Coodirector, el Dr. A. Bertolotti (+), que me condujo dentro de la Uropediatria y me convenció de realizar la Tesis doctoral, también estaría orgulloso del trabajo realizado.

DEDICATORIAS

A familia, Graciela, Martina y Bautista, que soportan mi inclinación científica y me apoyan incondicionalmente.

INDICE

1. Introducción.
 - 1.1. Historia.
 - 1.2. Prevalencia.
 - 1.3. Embriología de la unión vesicoureteral.
 - 1.4. Anatomía funcional del mecanismo antirreflujo.
 - 1.4.a. Reflujo y obstrucción ureteral.
 - 1.5. Infección urinaria y reflujo vesicoureteral.
 - 1.5.a. Grados de reflujo vesicoureteral.
 - 1.5.b. Evaluación de las vías urinarias superiores.
 - 1.6. Malformaciones renales asociadas con el reflujo vesicoureteral.
 - 1.6.a. Displasia renal.
 - 1.6.b. Hipoplasia e hipodisplasia.
 - 1.7. Fisiopatología de las cicatrices renales.
 - 1.8. Disfunción renal progresiva.
 - 1.9. Insuficiencia renal y crecimiento somático en el reflujo vesicoureteral.
2. Hipótesis.
 - 2.1. Fundamento.
 - 2.2. Nuestra propuesta.
3. Material y método.
4. Resultados.
5. Discusión.
6. Conclusiones.
7. Referencias bibliográficas utilizadas.

1. Introducción.

El Reflujo vesicoureteral (RVU) representa el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hasta las vías urinarias superiores. Se trata de una entidad clínica frecuente cuya complejidad clínica se basa en el hecho de que suele ser asintomática; no obstante, cuando produce síntomas es responsable de la formación de cicatrices pielonefríticas y puede asociarse con malformaciones renales congénitas.

Existen muchos temas sin resolver relacionados con su etiología, su diagnóstico y su tratamiento.

1.1. Historia.

El RVU es una entidad que evolucionó, de ser una curiosidad anatómica hacia el primer siglo d. C., hasta convertirse en uno de los problemas más complejos y controvertidos de la Urología actual, ya Galeno y Da Vinci presentan las primeras referencias sobre el RVU en la medicina occidental, cuando se refirieron a la unión vesicoureteral como mediador del flujo unidireccional de orina desde los riñones hacia la vejiga (1). Más adelante, se descubre que el RVU puede ser un estado anormal en humanos adultos (2). En 1907, Sampson sugiere que la trayectoria oblicua del ureter a través de la pared vesical crea un mecanismo de cierre de la unión vesicoureteral y también es el primero en afirmar que el RVU puede provocar una infección renal (3). Aunque no fue posible demostrar el RVU en todos los estudios con cadáveres (4), sólo cuando es viable diseccionar mejor la unión vesicoureteral, se advierte que la incidencia de RVU varía en función de la longitud de la porción oblicua del ureter en la vejiga y de la formación del triángulo (5).

Los principales avances se producen cuando se informa acerca de la asociación entre RVU y pielonefritis crónica en pacientes parapléjicos (6), y cuando se observa que las infecciones urinarias y las cicatrices renales se asocian en gran medida con el RVU en los niños (7).

Dos estudios similares definen la era moderna del RVU. El primer estudio es realizado por Ransley y Ridson, y precisa la fisiopatología de la nefropatía por reflujo, al demostrar la relación entre la infección, el reflujo y las cicatrices pielonefríticas (8). El segundo estudio, realizado por Smellie complementa estos hallazgos, trasladando los conceptos relacionados a las infecciones urinarias clínicas, las pielonefritis bacteriana, las cicatrices renales y el RVU (9). En 1985, se publica una declaración de consenso para establecer los grados de reflujo, basada en las deliberaciones del *International Reflux Study Group* (Grupo Internacional de Estudio del Reflujo) (10).

Permanentemente, por una parte, las virtudes de la terapia médica para eliminar las infecciones y por otra, la terapia quirúrgica para corregir el reflujo propiamente dicho se debaten durante más de 20 años. No obstante, la introducción reciente de los materiales inyectables para la corrección endoscópica del RVU, así como la reevaluación del fundamento de la terapia médica y de los riesgos del reflujo, reinician el análisis de casi todos los aspectos del reflujo. Se siguen evaluando ampliamente la influencia del reflujo y su tratamiento respecto de su asociación con la edad, el uso de antibióticos profilácticos, la invasividad de la cistografía y las indicaciones tradicionales de la cirugía.

1.2. Prevalencia.

La tendencia del RVU a resolverse espontáneamente o a persistir más allá del período de resolución natural, debido a una dinámica vesical anormal, dificulta una generalización fiable acerca de la verdadera prevalencia del reflujo en una población determinada. En un metaanálisis sobre estudios en niños sometidos a cistografía debido a varias indicaciones, alrededor del 30% de los niños con infección urinaria y del 17% de los que no tenían infección, presentaron reflujo (11). En cambio, puede hallarse reflujo en hasta el 70% de los lactantes con infección urinaria (12). En lactantes asintomáticos controlados debido a hidronefrosis prenatal, la prevalencia de RVU oscila desde el 15% en lactantes sin hidronefrosis o con hidronefrosis leve en la ecografía posnatal (13); hasta el 38% en un grupo de recién nacidos con diversas malformaciones ecográficas en las vías urinarias superiores en la ecografía posnatal, como hidronefrosis, quistes renales o agenesia renal (14).

Las diferencias en las tasas de RVU entre hombres y mujeres pueden sugerir una dicotomía sexual en la función de las vías urinarias inferiores, la desembocadura de la vejiga y la uretra. En un estudio que evaluó a 117 lactantes con dilatación de las vías urinarias superiores durante la vida fetal en busca de reflujo, el 76% de los lactantes con RVU era de sexo masculino (15). En la vida posnatal, la probabilidad de experimentar reflujo asociado con infección urinaria es mayor en los varones que en las niñas (16), a pesar de que la mayor parte de la prevalencia (85%) de reflujo en los niños más grandes se observa en mujeres.

Dado que la evolución natural del reflujo se caracteriza por su resolución espontánea con el paso del tiempo, resulta lógico que el reflujo primario sea menos frecuente en niños mayores que en lactantes (17,18). Incluso, en presencia de infección o de bacteriuria asintomática, el reflujo es más común en los niños más pequeños (9).

La prevalencia de RVU de alto grado (4º y 5º Grado) representan el 25% de los pacientes con diagnóstico de reflujo vesicoureteral.

El RVU de alto grado bilateral representa cerca del 10% de los pacientes con reflujo, y el 40% de los pacientes con RVU de alto grado (18).

Una diferencia establecida sobre varios estudios es la frecuencia relativa 10 veces menor de reflujo en las niñas de origen africano (19)

En un metaanálisis reciente de estudios sobre reflujo en hermanos, se sugirió que, la prevalencia de RVU en ellos, es de alrededor del 32% (20). No obstante, la prevalencia puede ser tan baja como el 7% en los hermanos mayores (21) o tan elevada como el 100% en gemelos idénticos (22). Este último hallazgo respalda sin lugar a dudas la noción de que el RVU puede ser un trastorno hereditario y que el modo de transmisión puede ser autosómico dominante. A pesar de que el patrón de herencia autosómico dominante se ha observado en algunas familias, la imposibilidad de identificar algún mecanismo genético fuerte en el RVU en seres humanos (a pesar de la existencia de modelos genéticos convincentes en animales), justifica la existencia de un mecanismo poligénico más complejo de la enfermedad en los seres humanos (23,24,25,26)

1.3. Embriología de la unión vesico ureteral.

Dos eventos ocurren en forma simultánea para determinar la posición definitiva y la integridad de la unión ureterovesical. En un primer momento, el ureter embrionario se origina en el conducto mesonéfrico o de Wolf, para definir el conducto metanéfrico o el ureter fetal temprano. El conducto de Wolf (conducto deferente temprano) y el ureter primordial pueden imaginarse como las dos ramas superiores de una Y, en tanto que la porción distal del conducto mesonéfrico forma la rama vertical de la Y. Mientras se forman estos esbozos, la porción distal del conducto mesonéfrico se moviliza e incorpora en la región del seno urogenital, que luego se convierte en la vejiga. La incorporación continúa hasta que se reabsorbe toda la rama vertical y las dos ramas superiores de la Y ingresan a la vejiga por separado: una como ureter y la otra como el conducto deferente y el conducto eyaculador en la uretra prostática (o el conducto de Gartner vestigial en la vagina). Las dos ramas de la Y también rotan una en relación con la otra, una vez que contactan el seno urogenital (pared vesical), lo que determina que los orificios ureterales queden proximales al orificio del conducto eyaculador. Si el esbozo ureteral alcanza el seno urogenital demasiado pronto (geminación temprana), la sobrerrotación hace que se coloque muy alto o muy por fuera en la pared vesical, produciendo una incorporación inadecuada, una longitud intramural insuficiente en la pared vesical generando, por

consiguiente, reflujo vesico ureteral (27). Si el esbozo ureteral alcanza el seno urogenital en un período más tardío (geminación tardía), se produce una rotación insuficiente y se forma un ureter ectópico, que se posiciona en un sector distal y medial, a menudo obstruyendo la región del cuello vesical u otra zona. El brote ureteral al tomar contacto con el mesénquima metanéfrico condensado sufre ramificación dicotómica en su morfogénesis (28). Muchos de los mismos factores que regulan el crecimiento inicial del brote ureteral también parecen ser esenciales para su ramificación posterior. Asimismo, se cree que la formación temprana o tardía del esbozo altera el contacto entre el epitelio del esbozo y el metanefros, lo que asimismo ocasiona malformaciones renales, displasia, hipoplasia o incluso agenesia renal.

1.4. Anatomía funcional del mecanismo antirreflujo.

El fenómeno del reflujo vesicoureteral representa un equilibrio entre varios factores. La alteración de uno de estos factores en forma aislada o combinada permite o causa el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el ureter y, en definitiva, a la pelvis renal y los túbulos renales. Estos factores incluyen la integridad funcional del ureter, la composición anatómica de la unión ureterovesical y la dinámica funcional de la vejiga.

En primer lugar y con el fin de prevenir el reflujo, el ureter representa un conducto dinámico, que impulsa la orina que llega a él en forma adecuada y el bolo, en dirección anterógrada, gracias a la propagación neuromuscular generada por la actividad peristáltica. Durante esta tarea, se observa una continua oposición al reflujo. Además, en caso de que el mismo ocurra, de acuerdo al grado y el momento en que sucede, es de esperar que el flujo anterógrado impida la llegada de la orina que refluye a la pelvis renal. El segundo componente es el diseño anatómico de la unión ureterovesical. Se requiere de una adecuada longitud intramural y fijación del ureter entre sus secciones extravesical e intravesical, a fin de que la porción intramural del ureter permanezca comprimida de manera pasiva por la pared vesical durante el llenado de la vejiga, lo que a su vez evita que la orina ingrese al ureter. No obstante, es probable que además de las deficiencias estructurales en la longitud del tunel intramural, las anomalías en la composición del músculo liso ureterovesical y la matriz extracelular de la misma región, así como la función nerviosa, contribuyan al desarrollo del RVU (29).

En general, el reflujo se considera primario si su causa principal es una deficiencia fundamental en la función del mecanismo antirreflujo en la unión ureterovesical; mientras que el resto de los factores (vejiga y ureter) permanecen normales o casi no contribuyen. En consecuencia, el reflujo secundario implica el trastorno causado por la superación de la

función normal de la unión ureterovesical. La disfunción vesical de naturaleza congénita, adquirida o conductal muchas veces es el origen del reflujo secundario.

1.4.a. Reflujo y obstrucción ureteral.

Aunque a primera vista reflujo y obstrucción vesicoureteral parecerían ser lo contrario lo uno de lo otro; pero en realidad, no tienen nada de incompatible. En ocasiones hay obstrucción al flujo descendente, pudiendo determinarse mediante radiorenograma, junto con un flujo retrógrado hacia el riñón, debiendo diferenciarse del megaureter obstructivo, causado por una porción ureteral inferior estrecha, con aumento de colágeno en el segmento terminal del uréter (porción intramural). Por lo tanto, es esperable encontrar en los pacientes con reflujo de alto grado masivos, sobre todo con reflujo intrarenal, defectos de desarrollo similares a los encontrados en pacientes con obstrucción ureteral (1,30,31).

1.5. Infección urinaria y reflujo.

El RVU no es una causa general de infección urinaria. En ausencia de síntomas vesicales o de inflamación, el reflujo se considera un “acelerador clínico de la bacteriuria, al transportar de manera mecánica la orina infectada a la pelvis renal (1). En teoría las hidronefrosis significativas asociadas con reflujo de alto grado, pueden actuar como reservorio (“patrón obstructivo”) para la reintroducción repetitiva de microorganismos patógenos en la vejiga en dirección anterógrada. Asimismo, la atonía ureteral secundaria a los efectos de la endotoxina puede fracasar en la expulsión de la orina infectada desde las vías urinarias superiores, aunque no se cree que este evento disminuya la resolución definitiva del reflujo (32). Pese a que el RVU aumenta el riesgo de pielonefritis asociada con bacteriuria, el mismo presenta una asociación pobre con la nefroesclerosis inducida por la infección urinaria (33).

1.5.a. Grados del reflujo vesicoureteral.

Los sistemas de gradación se desarrollan para ayudar a predecir el comportamiento de la enfermedad que clasifican. En 1981, el *International Reflux Study Committee*, propuso un sistema de cinco grados de reflujo, que actualmente se sigue usando (Figura I) (10).

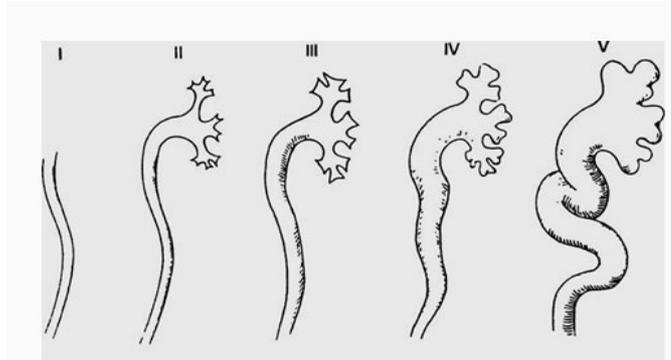


Figura I: Clasificación de reflujo vesico ureteral

Estos cinco grados representan el aspecto del ureter, de la pelvis renal y de los cálices en las imágenes radiológicas con contraste, generadas mediante cistouretrografía miccional (CUGM). La división en grados facilita la documentación de la evolución natural del proceso de reflujo en cada paciente y también permite establecer asociaciones cuantitativas entre el RVU y otros parámetros clínicos. Sin embargo, lo más importante es que la descripción del grado inicial de reflujo primario es el parámetro más significativo para predecir su resolución (1).

1.5.b. Evaluación de las vías urinarias superiores.

Los efectos documentados del RVU sobre las vías urinarias superiores generalmente son los que establecen la necesidad de diagnóstico y corrección del reflujo. La pielonefritis propagada por el reflujo induce la formación de cicatrices renales, impide el crecimiento potencial completo del riñón y aumenta el riesgo de hipertensión nefrovascular. En consecuencia, las imágenes de las vías urinarias superiores están destinadas a definir la estructura y la función renal, con atención a los parámetros mencionados. Un objetivo fundamental de estas imágenes en el RVU es determinar si las malformaciones se deben a un reflujo actual o resuelto y distinguirlas de las anomalías del desarrollo intrínsecas congénitas, las nefropatías médicas, o la resistencia al flujo anterógrado.

La técnica principal para obtener imágenes del riñón durante el tratamiento del RVU es la ecografía. Por ser una prueba no invasiva ni ionizante y dada su capacidad para evaluar la vascularización renal, es ideal para el seguimiento seriado del crecimiento y el desarrollo renal. La ecografía reemplazó al urograma excretor sistemático como método de elección para el diagnóstico por imágenes a fin de controlar el estado renal durante cierto período. Independientemente de la utilidad de la ecografía renal, debe recordarse que sólo un estudio ecográfico no puede diagnosticar el RVU de manera fiable. No existe una asociación significativa entre la ecografía normal y la ausencia de reflujo (34). De igual manera, la ecografía renal tiene una capacidad limitada para visualizar anomalías en la

corteza renal. La ecografía es más apropiada para la detección no invasiva de defectos corticales más grandes o de un tamaño renal asimétrico (35).

El patrón de referencia para la obtención de imágenes del parénquima renal funcionante es la gammagrafía con DMSA (ácido dimercapto succínico) marcado con Tc99. El radioisótopo es incorporado únicamente por el tejido tubular proximal funcionante, donde permanece durante varias horas. La incorporación del DMSA permite efectuar una representación proporcional adecuada de la filtración glomerular (36). Dado que la pielonefritis impide la incorporación tubular del trazador, estas áreas no emiten fotones y aparecen como no expuestas o subexpuestas en las imágenes resultantes de la corteza renal. En el caso que los defectos persistan posteriormente al tratamiento efectuado, es posible afirmar que ocurrió un daño renal o que hay cicatrices renales irreversibles. La evaluación con DMSA también demostró que la corteza renal puede presentar un defecto congénito del desarrollo, en particular en presencia de reflujo de alto grado e incluso en ausencia de antecedentes de infecciones urinarias u obstrucción vesical (37, 38).

Esta observación destaca el hecho de que los defectos corticales detectados en la gammagrafía con DMSA no siempre se deben a una consecuencia de la infección urinaria y que no todos los defectos identificados en esta prueba son cicatrices.

El término cicatriz se define como tejido fibroso que reemplaza a los tejidos normales destruidos por una lesión o una enfermedad. En el contexto renal, el término se emplea con mayor precisión para describir las regiones fibrosas contraídas del riñón, destruidas por la infección. Las áreas con tejido cicatrizal suelen aparecer más pequeñas y fotopénicas en la gammagrafía o hiperecogénicas y encogidas en las imágenes ecográficas. La importancia de la detección de estas cicatrices radica en el hecho de que son complicaciones prevenibles de la pielonefritis, esta última asociada directamente con el RVU en presencia de una infección vesical. No obstante, el RVU (en particular el de alto grado) puede provocar un desarrollo renal anormal que muchas veces se visualiza en la gammagrafía o en la ecografía de manera idéntica a las cicatrices subsecuentes a la pielonefritis infecciosa. Por ende, la terminología presente en la literatura y la práctica clínica, que está diseñada en forma ideal para describir el producto final de la infección, con el paso del tiempo, se contaminó con la inclusión de las malformaciones congénitas asociadas con el reflujo. Sin embargo y hasta que el reflujo primario pueda resolverse en el período prenatal o en la fase postnatal temprana, en la que continúa el desarrollo de los riñones, las malformaciones seguirán considerándose secuelas del reflujo no prevenibles (1).

1.6. Malformaciones renales asociadas con el reflujo vesicoureteral.

La teoría de Makie y Stephens (27) establece una asociación entre el desarrollo renal anormal y los grados máximos de reflujo, lo que sugiere que un origen anormal del esbozo ureteral determina una interacción subóptima con el blastema metanéfrico. Este último proceso se considera en la actualidad como la causa probable de la malformación renal asociada con el reflujo. Varios estudios confirmaron la asociación entre el RVU y un riñón homolateral más pequeño que lo normal, una reducción global relativa de la función renal y una reducción generalizada o focal de la captación del trazador en la gammagrafía (39, 40, 41).

1.6.a. Displasia renal.

La disginesia renal se define como un mal desarrollo del riñón, el cual afecta su tamaño forma o estructura. La displasia es un diagnóstico histológico que se determina por la presencia de mesénquima embrionario inmaduro y componentes renales primitivos y es la causa fundamental de nefropatía terminal en la infancia. Se han considerado dos teorías principales respecto a su patogenia: 1) una falla primaria de la actividad del brote ureteral, y 2) una alteración del desarrollo renal provocada por la alteración del flujo urinario fetal. Desde el punto de vista ecográfico, los riñones displásicos presentan un aspecto característico: el riñón suele ser pequeño e hiperecoico en comparación con el hígado, con pérdida de la diferenciación corticomedular normal (42).

1.6.b. Hipoplasia e hipodisplasia.

Otra forma de disgenesia renal es la hipodisplasia, que se define como el desarrollo insuficiente de un tejido u órgano y, con frecuencia, se debe a una deficiencia del número de células. La hipoplasia renal es un trastorno caracterizado por una reducción del tamaño de la masa renal funcionante. El uso del término hipoplasia se debe limitar a los riñones que tienen una cantidad de cálices y nefronas menor que lo normal; pero que no son displásicos ni embrionarios. Una causa frecuente de hipoplasia renal es el reflujo vesicoureteral, aunque ahora se emplea el término *nefropatía por reflujo* para describir las alteraciones asociadas a reflujo (43).

La hipodisplasia se puede asociar con un amplio espectro de enfermedades urinarias. Ya se ha mencionado que las anomalías del brote ureteral inducen a un desarrollo renal anormal, que a menudo se manifiesta como hipodisplasia, derivada de una anomalía del desarrollo o como consecuencia de pielonefritis crónica (42).

1.7. Fisiopatología de las cicatrices adquiridas.

La cicatriz renal es una secuela de la pielonefritis infecciosa. El RVU explica un mecanismo mecánico hidrodinámico que facilita el ascenso de los microorganismos desde la vejiga hacia los riñones. Por lo tanto, el propio reflujo puede considerarse un acelerador de la infección del tejido renal, una vez colonizada la vejiga. Este principio se confirmó en estudios que demostraron un aumento de la incidencia de pielonefritis en pacientes con reflujo de mayor grado comparados con los que tenían menor grado (43). La tendencia del riñón a formar cicatrices después de la pielonefritis es inversamente proporcional a la edad. Esto debe considerarse un principio guía a tener en cuenta en la toma de decisiones para el diagnóstico del reflujo y la selección del tratamiento. El máximo riesgo de formación de cicatrices después de una infección ocurre dentro del primer año (44). Los estudios de Ransley y Ridson propusieron una teoría de “Big Bang” para el origen de las cicatrices secundarias a una pielonefritis durante la lactancia. Estos autores observaron que la mayoría de las cicatrices se producían después de la pielonefritis inicial y que, en ausencia de nuevos episodios de pielonefritis, era poco probable que aparecieran nuevas cicatrices (45).

1.8. Disfunción renal progresiva.

Uno de los problemas vinculados con los trastornos obstructivos de las vías urinarias es el riesgo de que una enfermedad progresiva determine un deterioro creciente de la función renal. La progresión puede asociarse con una lesión parcialmente obstructiva no corregida (RVU, obstrucción de la unión pieloureteral (EPU)) o con una lesión obstructiva corregida, que haya provocado un grado variable de daño renal (válvulas uretrales posteriores (VUP)) (46). La principal evidencia clínica de obstrucción es la hidronefrosis. El diagnóstico ecográfico prenatal ha alterado radicalmente la presentación clínica de los trastornos obstructivos y, en la actualidad, la mayoría de estos trastornos se detectan antes del nacimiento y en muchos casos no se asocian con ninguna manifestación clínica evidente. Los trastornos asociados con manifestaciones clínicas con frecuencia son trastornos obstructivos graves, como la presencia de VUP o la hidronefrosis masiva (RVU, EPU) (46). La función renal puede parecer intacta en los estudios de diagnóstico por imágenes iniciales, aunque, con el tiempo, habrá una pérdida progresiva de la función absoluta y de la función relativa del riñón afectado. La frecuencia de deterioro funcional progresivo en el caso de una obstrucción unilateral varía entre el 20 y el 40%, aunque la

duración del seguimiento afecta significativamente este parámetro. Todos los estudios prospectivos de los trastornos obstructivos confirmaron el riesgo de deterioro funcional progresivo (47, 48, 49, 50). Otra situación refleja el hecho de que el riñón dañado no tiene la misma reserva funcional de un riñón normal que le permite mantener la función absoluta en el curso del tiempo. Estos riñones muestran una declinación constante de la función durante el seguimiento(51). No se sabe con certeza si la intervención en una fase temprana protegería la función renal, aunque no se puede descartar esa posibilidad. El deterioro del desarrollo funcional renal se debe considerar el principal criterio para justificar la intervención en un caso de obstrucción urinaria (52). Un elemento crítico de la uropatía congénita es su diferencia con la adquirida. El hecho de que la obstrucción se desarrolle simultáneamente con la formación del riñón determina un paradigma para la uropatía congénita, que difiere en manera significativa del paradigma de la obstrucción de un riñón maduro (53). La mayoría de los estudios a largo plazo sugieren que la detección temprana de las complicaciones de la nefroesclerosis, como la hipertensión, la insuficiencia renal y la proteinuria, contribuyen a atenuar el deterioro progresivo de la función renal (54, 55, 56, 57, 58).

1.9. Insuficiencia renal y crecimiento somático en el reflujo vesicoureteral.

Durante los últimos treinta años, la incidencia de pielonefritis crónica como causa primaria de nefropatía terminal disminuyó del 25 al 15% (59) hasta menos del 2% en los Estados Unidos (60). Se estima que la insuficiencia renal terminal relacionada con nefropatía por reflujo asociada a infección urinaria representa el 7 al 17% de todos los casos mundiales de insuficiencia renal terminal. En este análisis retrospectivo de insuficiencia renal terminal asociada con nefropatía por reflujo, no se observó que el tratamiento del reflujo vesicoureteral con la profilaxis antibiótica prolongada o con cirugía haya mejorado la evolución natural de las nefropatía por reflujo (61). Pese a esto, la tasa de incidencia de insuficiencia renal en niños con nefropatía por reflujo disminuyó del 32,5% (1967-1971) al 7,2% (2002-2006) (62). Sin embargo, la nefropatía por reflujo en todas sus manifestaciones fue el cuarto diagnóstico más frecuente en las indicaciones de trasplante en niños (60).

La nefropatía médica que acompaña a las cicatrices renales puede caracterizarse por hiperfiltración, defectos en la concentración de orina, proteiuria, microalbuminuria, acidosis tubular renal y aumento de la excreción fraccionada de sodio y magnesio (63, 64, 65). A pesar de que es probable que todos estos parámetros sean el resultado directo de la lesión tubular y parenquimatosa o de la malformación, se informaron defectos en la

concentración de la orina y aumento de la concentración de enzimas tubulares en presencia de reflujo estéril, independientemente de los antecedentes de infección (66, 67). El defecto en la concentración de la orina es proporcional al grado de RVU y mejora tras su resolución.

Estas observaciones condujeron a sugerir que la naturaleza retrógrada del reflujo puede crear una resistencia relativa al flujo y propone la probabilidad de que exista un parámetro funcional obstructivo en la patogenia del reflujo.

Uno de los parámetros globales principales de la función renal en los niños es la curva de crecimiento somática. Muchos niños con RVU presentan una curva de crecimiento por debajo de lo normal para su edad, particularmente en presencia de reflujo bilateral y de cierto grado de lesión renal. Este parámetro es de utilidad ante la sospecha de IU y RVU. Asimismo, la supresión exitosa de la pielonefritis mediante terapia médica profiláctica o corrección quirúrgica del reflujo puede lograr un crecimiento de rebote, tanto de la talla como el peso (68, 69).

2. Hipotesis.

Muchos trabajos aportan datos que sostienen que los pacientes con reflujos de alto grado son los que más posibilidades tienen de presentar nefropatía por reflujo. Esto es más importante, obviamente en aquellos pacientes afectados por reflujo vesicoureteral bilateral (62, 70-77). Lo que no queda claro es si dentro de este último grupo de pacientes, no existe un subgrupo con RVU bilateral que se relacione con un peor pronóstico a lo largo del tiempo, aún realizando el tratamiento correspondiente.

Incluimos nuestra propuesta como un enfoque novedoso complementario de las tendencias y estrategias habituales.

A tal fin, formulamos las siguientes preguntas:

- ¿Tiene el RVU de 5º grado bilateral un riesgo diferente de asociarse con insuficiencia renal congénita?
- ¿Los pacientes con RVU de 5º grado bilateral presentan más riesgo de hipoplasia y/o escaras pielonefriticas que los pacientes con RVU de 4º grado bilateral?
- ¿Los pacientes con RVU de 5º grado bilateral, son comparables con los pacientes de 4º grado bilateral de acuerdo al pronóstico y respuesta al tratamiento?

2.1. Fundamento.

El hecho que los pacientes con reflujo vesicoureteral de alto grado bilateral se asocian con mayor tasa de infecciones urinarias y nefropatía por reflujo, y por ende mayor riesgo de insuficiencia renal, hace necesario discriminar si en este grupo de pacientes no existe una subpoblación que, independientemente del tratamiento instaurado, va a progresar a la insuficiencia renal terminal o presentar una insuficiencia renal terminal al momento de su nacimiento.

2.2. Nuestra propuesta.

- Evaluar que el reflujo vesicoureteral de 5º grado bilateral tiene mayor riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) que el reflujo vesicoureteral de 4º grado bilateral.
- Evaluar que RVU primario de 5º bilateral, se asocia a displasia renal y/o riesgo de IRC en la mayoría de los casos en el momento del nacimiento.
- Evaluar que el pronóstico en la población con RVU de 5º grado bilateral es diferente a la población con RVU de 4º grado bilateral.
- Evaluar que las conductas terapéuticas no modifican el curso a la insuficiencia renal en los pacientes con RVU de 5º grado bilateral.

3. Material y metodo.

Se realizó el estudio de cohorte retrospectivo de las Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de RVU evaluados en la Unidad de Urología del Hospital de Niños “Sor María Ludovica” de La Plata desde el año 1990 hasta el año 2014, seleccionando aquellos pacientes con RVU primario de 4º y 5º grado bilateral, de igual grado en ambas unidades renales, con diagnóstico realizado durante los primeros 24 meses de vida. Quedaron descartados todos aquellos pacientes con RVU primario con Grados 1º al 3º, pacientes con RVU bilateral con diferente grado de reflujo en cada unidad renal, RVU secundarios a patologías obstructivas o funcionales, pacientes con diagnóstico de RVU mayores a 24 meses de vida y aquellos pacientes con seguimiento inferior a cuatro años. Además se descartaron todos aquellos pacientes con datos incompletos durante el inicio del estudio y/o en el tiempo mínimo de seguimiento.

Se evaluaron, en cada paciente sus antecedentes personales, clínicos y estudios complementarios, considerando: edad de diagnóstico, sexo, antecedente de IU, motivo de consulta que llevó al diagnóstico de RVU, valoración de función renal con urea y creatininemia séricas al momento del diagnóstico y al final del seguimiento, presencia de valores de Hipertensión arterial (HTA) al momento del diagnóstico, clearance de creatinina, valoración de tamaño renal, presencia de dilatación y, de estar presente, medición del diámetro antero-posterior de la pelvis renal, mediante ecografía al momento del diagnóstico, CUGM inicial con consignación del grado de RVU de cada lado, de acuerdo al *Intenational Reflux Study Comitee* (10), y función renal diferencial obtenida por centellografía renal con cámara gamma (DMSA), evaluando la presencia de hipoplasia y/o escaras renales uni o bilaterales.

En el seguimiento se evaluó la evolución de los pacientes de acuerdo a la persistencia o no de RVU, el número de episodios de IU, a la función renal, basada en los valores de creatinina sérica, clearance de creatinina, la aparición de valores de HTA durante el seguimiento, el tratamiento médico realizado, y en caso de realizar tratamiento quirúrgico, el motivo y la técnica realizada. Por último se registraron los valores obtenidos de función renal diferencial por centellografía renal con cámara gamma (DMSA), la presencia de hipoplasia o escaras nuevas durante el seguimiento cada dos años. Además se volcó toda la información a una tabla de Excel para poder almacenar y analizar estadísticamente los datos.

Análisis estadístico: las variables continuas se expresan como su media y rango (r). Las variables categóricas se expresan como su valor absoluto y porcentaje (%) utilizándose para su comparación test de chi-cuadrado o Fisher si no se cumplieran los supuestos para

el primero. Como medida de riesgo en casos de comparación se informa el odds ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se considera significativo un p valor menor a 0,05 o un OR cuyo IC 95% no incluya al 1. El software utilizado es el SPSS 22.0®.

4. Resultados.

Se analizaron retrospectivamente 3500 historias clínicas de pacientes tratados en el Servicio de Urología del Hospital de Niños de La Plata, de los cuales 583 (16,65%) presentaban diagnóstico de RVU. Dentro de estos, 330 (56,60%) pacientes presentaban, al momento del diagnóstico, RVU bilateral, dentro de éstos sólo 71 pacientes presentaban RVU de alto grado bilateral (de igual grado en cada unidad renal), 38 (6,52%) pacientes presentaban RVU de 4º grado bilateral y 33 (5,66%) de 5º grado bilateral.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 80 meses (r: 48 – 164).

De los 38 pacientes con RVU de 4º grado bilateral, 26 (68,42%) pertenecen al sexo femenino y 12 (31,57%) son varones. Los pacientes de grupo con RVU de 5º grado bilateral eran 11 (33,33%) mujeres y 22 (66,66%) varones. La diferencia estadística de varones con RVU entre los dos grupos fue estadísticamente significativa para los pacientes con RVU de 5º grado bilateral ($p = .0032$). Los pacientes con RVU de 5º grado bilateral presentan mayor riesgo de ser varones que aquellos con RVU de 4º grado bilateral (OR 4,33 (IC 95% 1,60-11,73)).

La edad de diagnóstico en los pacientes con RVU de 4º grado fue menor al año de vida en 22 (57,89%) pacientes y entre 12 y 24 meses de vida en 16 (42,10%) , y en aquellos con RVU de 5º grado fue en 25 pacientes (73,52%) antes del año de vida y en 9 pacientes (26,47%) entre los 12 y 24 meses de vida. La diferencia de diagnóstico antes o posterior al año de vida en ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p = .164$).

En la tabla I se evalúan los motivos de consulta en cada grupo por separado, poniendo en evidencia que los pacientes con RVU de 4º grado consultaron mayoritariamente por IU febril, siendo esta diferencia estadísticamente significativa y presentando mayor riesgo que el grupo con RVU de 5º grado bilateral (OR 8,59 (IC 95% 2,19-33,70)).

Tabla I: Motivo de consulta

	RVU 4º Grado	RVU 5º Grado	
IU febril	35 (92,10%)	19 (57,57%)	p= .00067
Hidronefrosis prenatal	1 (2,63%)	8 (24,24%)	p= .0063
IRC	1 (2,63%)	1 (3,03%)	NS
Retraso crecimiento	1 (2,63%)	1 (3,03%)	NS
Otros	0	4 (12,12%)	NS

La hidronefrosis prenatal como motivo de consulta fue más frecuente en los pacientes con RVU de 5º grado bilateral, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con

respecto al grupo de pacientes con RVU de 4º grado bilateral, como se muestra en la Tabla I, y presentando, los primeros, mayor riesgo de presentar antecedente de hidronefrosis prenatal que los segundos (OR 11,84 (IC 95% 1,39-100,06). El resto de las causas que motivaron el diagnóstico de reflujo vesicoureteral no presentaron diferencias entre los dos grupos.

En cuanto a la evaluación ecográfica al momento del diagnóstico, en los RVU de 4º grado se evidenció hipoplasia en 10 (26,31%) pacientes, mientras que en el grupo con RVU de 5º grado este hallazgo se evidenció en 23 (69,69%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= .00001). El RVU de 5º grado bilateral presenta mayor riesgo de hipoplasia al momento del diagnóstico que el RVU de 4º grado bilateral (OR 6,60 (95% IC 2,90-15,01)).

En la Tabla II se observa que la presencia de hidronefrosis, al momento del diagnóstico fue mayor en los pacientes con RVU de 5º grado bilateral. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p= .000236). El RVU de 5º grado bilateral presenta mayor riesgo de hidronefrosis como hallazgo al momento del diagnóstico que el RVU de 4º grado bilateral (OR 7,24 (95% IC 2,38-22,01)).

Tabla II: Evaluación ecográfica al momento del diagnóstico

	RVU 4º Grado	RVU de 5º Grado
Sin hidronefrosis	32 (84,21%)	14 (42,42%)
Con hidronefrosis	6 (15,78%)	19 (57,57%)

La presencia de escaras pielonefríticas evaluadas por DMSA, al momento del diagnóstico en el grupo de pacientes con RVU de 4º grado se encontró en 4 (10,53%) pacientes, mientras que en grupo con RVU de 5º grado se halló en 17 (51,51%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= .00001). El RVU de 5º grado bilateral se relaciona con mayor riesgo de presentar escaras pielonefríticas al momento del diagnóstico que el RVU de 4º grado bilateral (OR 11,13 (95% IC 6,6-43,9))

Al momento del diagnóstico sólo un paciente (2,63%) del grupo con RVU de 4º grado presentaba valores de IRC, mientras 16 (48,48%) pacientes del grupo con RVU de 5º grado presentaban valores de IRC (5 mujeres y 11 varones), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= .0001) como se observa en la Tabla III. El RVU de 5º grado bilateral tiene más riesgo de IRC al momento del diagnóstico que el RVU de 4º grado bilateral (OR 34,32 (95% IC 4,26-283,48)).

Tabla III: IRC al momento del diagnóstico

	RVU 4º Grado	RVU 5º Grado	
Sin IRC	37 (97,37%)	17 (51,51%)	
Con IRC	1 (2,63%)	16 (48,48%)	p= 0.0001

OR 34,32 (95% IC 4,26-283,48)

A 8 años de seguimiento en el grupo con RVU de 4º grado 1 (2,63%) paciente presentaban valores de IRC y en el grupo con RVU de 5º grado, 19 (58,82%) pacientes (14 varones y 5 mujeres), independientemente del tratamiento instaurado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= .0086). El RVU de 5º grado bilateral tiene más riesgo de desarrollar IRC durante el seguimiento, independientemente del tratamiento, que el RVU de 4º grado bilateral (OR 50,21 (95% IC 6,13-411,23)), esto se ve reflejado en la Tabla IV.

Tabla IV: IRC al final del estudio

	RVU 4º Grado	RVU 5º Grado	
Sin IRC	37 (97,37%)	14 (41,18%)	
Con IRC	1 (2,63%)	19 (58,82%)	p= 0.0086

Al final del tiempo de seguimiento, 17 (44,74%) pacientes de los 38 con RVU de 4º habían sido tratados quirúrgicamente; a todos se les realizó un reimplante bilateral con técnica de Cohen, por presentar IUR sin respuesta a la QMP. En el grupo de pacientes con RVU de 5º grado bilateral, se realizó tratamiento quirúrgico en 12 (36,36%) de los 33 pacientes, 9 (27,27%) fueron tratados con reimplante bilateral con Técnica de Cohen, 2 (6,06%) con inyección endoscópica de polidimetilsiloxano y a 1 se le realizó nefrectomía unilateral, dado que se había curado espontáneamente del RVU del otro lado. La diferencia entre los grupos, en cuanto al número de pacientes tratados quirúrgicamente, no fue significativa estadísticamente (p= .474).

La relación entre los pacientes tratados quirúrgicamente y la IRC al final del seguimiento no fue estadísticamente significativa en el grupo con RVU de 5º grado bilateral (p= .947), como se observa en la Tabla V.

Del grupo de pacientes operados, al final del seguimiento y posteriormente al tratamiento quirúrgico, presentaron episodios de IU febril 4 del grupo de pacientes con RVU de 4º grado y 4 del grupo de pacientes con RVU de 5º grado, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia (p= .83).

Ningún paciente del grupo con RVU de 4º grado presentó nuevas escaras pielonefríticas durante el seguimiento, incluso aquellos que presentaron IU febril, mientras tres (9,09%)

pacientes presentaron nuevas escaras de los del grupo con RVU de 5º grado, durante los años de seguimiento, 1 paciente a los 4 años, 1 a los 6 años y 1 a los 8 años, todas ellas posteriores a episodios de IU alta. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p= .057$)

Tabla V: Relación entre pacientes operados e IRC

	Tratamiento médico	Tratamiento quirúrgico	Total
Sin IRC	9	5	14
Con IRC	12	7	19
Total	21	12	33

Sólo un paciente (3,03%) de los estudiados del grupo de RVU de 5º grado presentaba al inicio HTA y dos pacientes recibían tratamiento por HTA al final del seguimiento. Ambos pacientes presentaban IRC al inicio de los controles, por lo que la incidencia de HTA fue de 2 (6,06%) pacientes, relacionada a IRC. Ningún paciente presentaba HTA al comienzo del estudio ni en el seguimiento en el grupo con RVU de 4º grado.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p= .123$).

5. Discusión.

Históricamente, la nefropatía por reflujo fue inicialmente entendida como una lesión del parenquima renal hallada en riñones de pacientes que habían experimentado una infección urinaria febril o pielonefritis en relación con la presencia de RVU(78, 79). Roberts describió una cascada clásica de eventos provocada por la infección bacteriana de los riñones (80). Posteriormente Ransley y Ridson demostraron la invasión bacteriana del parenquima renal causante de pielonefritis (81). El desarrollo de la escara renal es dependiente de la respuesta inflamatoria en la medula renal iniciada por la invasión bacteriana del tejido renal (82). Se cree que la nefropatía por reflujo podría ser un espectro de enfermedades. Se tiene que prestar mayor atención a los factores etiológicos de las anomalías renales observadas.

En general, la displasia renal se observan en pacientes con diagnóstico antenatal de hidronefrosis o en etapas tempranas donde no hay evidencia de infección urinaria (83). Estos hallazgos son demostrables por DMSA en forma focalizada o generalizada (hipodisplasia), estas distinciones son importantes en el manejo de los niños con reflujo vesico uretral (84, 85).

El objetivo durante décadas estuvo orientado en conocer la fisiopatología, mejorar los resultados de los tratamientos instaurados y prevenir el daño renal permanente, ya sea evitando los episodios de infección urinaria, con profilaxis antibiótica, o mejorando el drenaje urinario evitando el reflujo de orina hacia el riñón, mediante distintos procedimientos quirúrgicos. El hecho fundamental de diferenciar los RVU primarios de los secundarios, colaboró a mejorar el pronóstico, como así también la gradación del RVU, diferenciando los pacientes con reflujo de bajo grado, con altas posibilidades de resolución espontánea y bajas tasas de nefropatía, de los pacientes con RVU de alto grado que presentan menor posibilidades de resolución espontánea y mayor presencia de nefropatía, displasia, escaras e insuficiencia renal (18, 86). Los consensos de las sociedades científicas intentan protocolizar el tratamiento para poder unificar los datos y los resultados (87). A pesar de todos los avances reportados, existen todavía pacientes que presentan una predisposición que avanza hacia el daño renal, independientemente del tratamiento instaurado (88).

La decisión de estudiar sólo pacientes con RVU de 4º y 5º, se apoya en la necesidad de diferenciar, dentro de los pacientes con RVU de alto grado, una subpoblación con características especiales que pueden influir en la estrategia de tratamiento a desarrollar. El hecho de que, además, sean bilaterales, descartando los unilaterales, nos permite evaluar el daño congénito, el riesgo de IRC congénita y tener a las dos unidades renales

sometidas al mismo problema, por eso descartamos los pacientes con RVU unilateral y los que presentaban RVU bilateral de diferente grado en cada unidad renal. El problema de esta selección es que nos disminuye mucho la muestra, ya que los pacientes estudiados representan un muy bajo porcentaje dentro de la población con RVU, y es por esto que tomamos un mayor tiempo de estudio.

La decisión de realizar un estudio de cohorte retrospectiva, no nos permitió tener uniformidad en la recolección de datos durante el período de tiempo estudiado. El avance tecnológico desarrollado durante dicho período, nos obligó a descartar casos por presentar datos incompletos.

La edad del diagnóstico no fue un factor de diferencia en este trabajo, pero es necesario dejar en claro que el mejor momento para poder evitar alteraciones adquiridas relacionados con el RVU y prevenir los daños relacionados a las infecciones urinarias y reflujo, es durante el primer año de vida (9).

Se sabe que en el primer año de vida el RVU se presenta mayormente en varones que en mujeres (15, 16); existen trabajos que presentan mayor tasa de daño renal en mujeres que en varones, aunque toman solamente casos con RVU de 3º y 4º grado (89). Sin embargo, cuando evaluamos nuestra serie, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa, que demuestra que aquellos con RVU de 5º grado bilateral, presentan mayor índice de varones que los de 4º grado bilateral, dato que está representado en la bibliografía especializada (30).

Dentro de los motivos de consulta, la infección urinaria fue el motivo principal en ambos grupos, coincidente con lo que mencionan diferentes publicaciones en general, pero se evidencia un aumento de diagnóstico de hidronefrosis prenatal en el grupo de pacientes con RVU de 5º grado con respecto a los pacientes con RVU de 4º grado. Este dato está avalado en los trabajos científicos que mencionan que los controles prenatales colaboran a detectar pacientes que requerirán mayores controles en el período posnatal inmediato, a fin de determinar la causa y poder realizar un tratamiento oportuno, para evitar el daño renal por su relación con el RVU de alto grado (1). A pesar de esto, la presencia de hidronefrosis no está relacionada con la gravedad del RVU (34, 35). La mayoría de los recién nacidos con reflujo detectados por hidronefrosis prenatal son varones y tienen reflujo bilateral, usualmente de alto grado. Aproximadamente el 20 – 30% de los casos, se espera que puedan resolverse espontáneamente después de 2 años (90).

En el presente trabajo, los pacientes con RVU de 5º grado presentaron mayor tasa de hidronefrosis al momento del diagnóstico que aquellos con RVU de 4º grado, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Esta diferencia dentro del grupo de pacientes con RVU de alto grado no se evidencia en la bibliografía consultada.

La presencia de hipoplasia e hipodisplasia renal, dato que se puede evidenciar mediante al tamaño renal por ecografía o por las características gammagráficas en el DMSA, es también informada como un hallazgo coincidente con el RVU desde hace décadas, y que es más frecuente en los pacientes con RVU de alto grado (90, 91). En nuestra serie, este hallazgo se relacionó con una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes que tenían RVU de 5º grado bilateral.

La presencia de escaras pielonefríticas asociadas con IU también están asociadas con RVU de alto grado (1). Sin embargo no se presentaron diferencias significativas en este trabajo entre los dos grupos estudiados.

La verdadera incidencia de insuficiencia renal terminal provocada por RVU y escara renal con nefropatía por reflujo es todavía muy difícil de determinar. No hay cambios claros en la incidencia de IRC terminal secundaria a nefropatía por reflujo en los últimos cuarenta años a pesar del incremento de los métodos de diagnóstico y el manejo temprano (71). Esto sugiere que un significativo número de pacientes con RVU presentan una enfermedad renal intrínseca (displasia) al momento de nacer y esto no mejora con el tiempo ni es posible modificarlo con ningún tratamiento. La correlación entre el grado de reflujo, daño renal y disminución de la función renal está bien documentada, pero el proceso todavía no se comprende completamente. Aparentemente la proteinuria sería el marcador de progresión de insuficiencia renal y debería usarse como dato de monitoreo en los pacientes con lesiones renales (91). En nuestro trabajo no hemos realizado la medición de proteinuria en el tiempo como marcador de progresión de insuficiencia renal, sólo tomamos los datos de creatinina sérica y clearance de creatinina para determinar si los pacientes presentaban o no valores compatibles con IRC.

El riesgo más importante de presentar RVU de alto grado bilateral es la posibilidad de desarrollar una insuficiencia renal crónica secundaria a la nefropatía por reflujo, que, como se dijo anteriormente, es progresiva en el tiempo, independientemente del tratamiento instaurado, cuando el problema está instalado. Este riesgo, en nuestra serie, fue mayor, tanto al comienzo del estudio como al final del seguimiento, para los pacientes con RVU de 5º grado bilateral, lo que avalaría la presencia de displasia congénita asociada a este subgrupo de pacientes, donde, independientemente del tratamiento que se determine, la nefropatía será progresiva. Estos son los casos en los que se necesitará mantener una función renal lo más estable posible, evitando las infecciones urinarias para no empeorar el pronóstico.

El tratamiento quirúrgico ha demostrado corregir el RVU, pero el beneficio de este manejo en la prevención de las infecciones y desarrollo de escaras continúan siendo cuestionados (92). El reporte final del *International Reflux Study* indica que, luego de diez

años de seguimiento, hay una muy pequeña diferencia en la aparición de nuevas escaras entre los grupos de tratamiento médico y quirúrgicos; además se demostró menor incidencia de pielonefritis en el grupo tratado quirúrgicamente (77). La chance de tratamiento quirúrgico se relacionó con la presencia de infección urinaria recurrente a pesar del tratamiento de profilaxis antibiótica instaurado, coincidiendo con las normas de la *European Association of Urology* (EAU) y la *European Society of Pediatric Urology* (ESPU) (87). Esta indicación no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos estudiados en el análisis de los datos evaluados en el presente trabajo.

La presencia de HTA, también esta asociada a la nefropatía por RVU e insuficiencia renal. En nuestra serie no hubo diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

6. Conclusiones.

Por todo lo expuesto, concluimos que la población con reflujo vesicoureteral de 5º grado bilateral es diferente a la población con reflujo vesicoureteral de 4º grado bilateral, dado que los primeros tienen más frecuencia de pacientes de sexo masculino, mayor posibilidades de presentar escaras renales y mayor posibilidades de presentar alteraciones ecográficas al momento del diagnóstico, que los segundos.

Los pacientes con reflujo de 5º grado bilateral tienen mayor riesgo de presentar insuficiencia renal crónica al momento del diagnóstico (congénita) y presentar mayor riesgo de insuficiencia renal crónica durante el seguimiento.

El tratamiento realizado en los pacientes con reflujo de 5º grado bilateral no mejoró las posibilidades de desarrollar insuficiencia renal en el tiempo.

Estos datos implican una sustancial diferencia en el enfoque del tratamiento a realizar en estos pacientes, que será apuntado a corregir precozmente el reflujo, para prevenir el daño renal adquirido por infecciones urinarias, acompañado del tratamiento médico de las complicaciones de la nefroesclerosis congénita, de estar presente, y así atenuar el deterioro progresivo de la función renal.

7. Referencias bibliográficas utilizadas.

- (1) Khoury AE, Bägli DJ. Reflujo vesicoureteral. En: Urología. Campbell – Walsh. 10ª Ed. Tomo 4. Pags. 3287 – 3330. Ed. Pnanamericana, 2015.
- (2) Pozzi S. Ureteroverletzung bei Laparotomie. Zentrbl Gynecol, 1893; 17:97.
- (3) Sampson JA. Ascending renal infections: With special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. J Hopkins Hosp Bull, 1903; 14:334.
- (4) Young HH. Hydraulic pressure in genitourinary practice, especially in contracture of the bladder. Johns Hosp Bull, 1898; 9:100
- (5) Gruber GM. A comparative study of the intravesical ureterin man and experimental animals. J Urol, 1929; 21:567.
- (6) Hutch JA. Vesicoureteral reflux in the paraplegic: Cause and correction. J Urol,1952; 68:457.
- (7) Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med,1959; 52:669.
- (8) Ransley PG, Riston, RA. Reflux and renal scarring. Br J Radiol Suppl,1978; 14:1.
- (9) Smellie JM. Reflections on 30years of treating children with urinary tract infections. J Urol, 1991; 146:1065-8.
- (10) Lebowitz RL y cols. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. Pediatr Radiol, 1985; 15(2):105-9.
- (11) Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol, 2000; 30(9):587-93.
- (12) Baker R y cols. Relation of age, sex, and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. J Urol, 1966; 95:27.
- (13) Phan V y cols. Vesicoureteral reflux in infants wiyh isolated antenatal hydronephrosis. Pediatr Nephrol, 2003; 18(12):1224-8.
- (14) Zerín y cols. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. Radiology, 1993; 187(1):157.
- (15) Ring E y cols. Primary vesicoureteral reflux in infants with dilated fetal urinary tract. Eur J Pediatr, 1993; 152:523.
- (16) Shopfner CE. Vesicoureteral reflux: Five year re-evaluation. Radiology, 1970; 95:637.

- (17) De Baker R, Maxted W, Maylath J y cols. Relation of age, sex, and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure in pediatric patients. *J Urol* 1966;95:27.
- (18) Bertolotti A y cols. Reflujo vesicoureteral primario. 30 años de experiencia de un único centro. Implicancias diagnósticas, evolutivas y terapéuticas. Presentado como Trabajo libre. XXX Congreso de la Confederación Americana de Urología. XVI Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Urología Pediátrica (SIUP). XXXIII Congreso de la Sociedad Chilena de Urología. Chile, 2010.
- (19) Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics*, 1991; 87:538.
- (20) Hollowell JG, Greenfeld SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2002; 168(5):2138-41.
- (21) Connolly LP y cols. Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. *J Urol*, 1996; 156:1805-7.
- (22) Kaefer y cols. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*, 2000; 105(4): 800-4.
- (23) Feather y cols. Primary, nonsyndromic vesicoureteral reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *AJHG*, 2000; 66(4): 1420-25.
- (24) Choi H y cols. No further development of renal scarring after antireflux surgery in children with primary vesicoureteral reflux: review of the results of 99m technetium dimercapto-succinic acid renal scan. *J Urol*, 1999; 162(3 Pt 2):1189-92.
- (25) Yoneda A y cols. Risk factors for the development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux. *J Urol*; 2002; 168(4 Pt 2):1704-7.
- (26) Liu KP y cols. Renin-angiotensin system polymorphisms in Taiwanese primary vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrol*, 2004; 19:594-601.
- (27) Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of ureteral orifice. *J Urol*, 1975; 114:274.
- (28) Cebrian C y cols. Morphometric index of the developing murine kidney. *Dev Dyn*, 2004; 231(3):601-8.
- (29) Oswald J y cols. Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *J Urol*, 2004; 172:1099-1102.
- (30) Innes Williams D. Vesicoureteral reflux. En: *Urology in childhood*. Springer-Verlag, 1974; 140-169.
- (31) Bailey RR P. An overview of reflux nephropathy. En: *Reflux Nephropathy*. Masson Publishing USA, Inc, 1979; 3 -13.

- (32) 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.
- (33) Gordon I y cols. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *JASN*, 2003; 14(3):739-744.
- (34) Zamir G y cols. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child*, 2004; 89:446-68.
- (35) Merguerian PA y cols. Utility of SPECT DMSA renal scanning in the evaluation of children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 1999; 53(5):1024-28.
- (36) Taylor CM y cols. Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol*, 1982; 54:494.
- (37) Nguyen HT y cols. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2000; 164(5):1674-8; discussion 1678-9.
- (38) Wallin L y Bajc M. The significance of vesicoureteric reflux on kidney development assessed by dimercaptosuccinate renal scintigraphy. *Br J Urol*, 1994; 73(6): 607-11.
- (39) Najmaldin A y cols. Fetal vesicoureteral reflux. *Br J Urol*, 1990; 65:403.
- (40) Burge D y cols. Fetal vesicoureteral reflux: Outcome following conservative postnatal management. *J Urol*, 1992; 148:1743.
- (41) Ridson RA y cols. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol*, 1993; 40:308-314.
- (42) Pope IV JC. Disgenesia renal y enfermedad quística del riñón. En: *Urología. Campbell-Walsh*, 10ª Ed., 20015; 118:3182-3217.
- (43) Majd y cols. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated E Coli, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr*, 1991; 119:578.
- (44) Winber J. Commentary: Progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol*, 1992; 148:1733.
- (45) Ransley PG, Ridson RA. Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of early pyelonephritic scar. *Kidney Int*, 1981; 20:733.
- (46) Peters CA y Chevalier RL. Obstrucción urinaria congénita: fisiopatología y evaluación clínica. En: *Urología. Campbell-Walsh*, 10ª Ed., 2015; 113:3050-69.
- (47) Palmer LS y cols. Management considerations for treating vesicoureteral reflux in children with solitary kidneys. *Urology*, 1997; 49(4):604-8.

- (48) Parkhouse HF y cols. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol*, 1988; 62:59.
- (49) Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol*, 1992; 148:525
- (50) Koff SA. Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. *Urology*, 2000; 55:609-11.
- (51) Nguyen HT, Peters CA. The long-terms complications of posterior urthral valves. *BJU International*, 1999; 83(3):23-28.
- (52) Peters CA. Urinary tract obstruction in children. *J Urol*, 1995; 154:1874.
- (53) Peters CA. Obstruction of the fetal urinary tract. *J Amer Soc Nephrol*, 1997; 8:653.
- (54) Jacobson SH y cols. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J*, 1989; 299:703.
- (55) Berg UB. Long-term followup of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol*, 1992; 148(5 Pt 2):1715-20.
- (56) Martinelli J y cols. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol*, 1995; 9:131-136.
- (57) Smielle JM y cols. Chidhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*, 1998; 12(9):727-736.
- (58) Wennerström M y cols. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adol Med*, 2000; 154:339-45.
- (59) The 12th Report of the Human Renal Transplant Registry. Prepared by the Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. *JAMA*, 1975; 233(7):787-96.
- (60) Comitee., I.R.S., Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*, 1981. 67:392-400.
- (61) Craig JC y cols. Syntomatic urinary tract infection in preschool Australian children. *J Paediatr Child Health*, 1998; 34:154-159.
- (62) Orr NI y cols. Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand. *Pediatr Nephrol*, 2009; 24:1719-26.
- (63) Hinchliffe SA y cols. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. *Pediar Nephrol*, 1994; 14:327-338.
- (64) Lama G y cols. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11(6):714-8.
- (65) Guizar JM y cols. Renal tubular acidosis in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1996; 156(1):193-5.

- (66) Carr MC y cols. Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1991; 146(2 Pt 2):654-6.
- (67) Walker RD y cols. Maximun urinary concentration: Early means of identifying patients with reflux who may require surgery. *Urology*, 1973; 1:343.
- (68) Polito CA y cols. Height and weight in children with vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatr Nephrol*, 1996; 10(5):564-7.
- (69) Polito CA y cols. Catch-up growth in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11(2):164-8.
- (70) Allen TD y cols. Commentary: Vesicoureteral reflux – 1992. *J Urol*, 1992; 148:1758-60.
- (71) Craig JC y cols. Does treatment of vesicoureterl reflux in childhood prevent end-stage renal disease due to reflux nephropathy? *Pediatris*, 2000; 105:1236-41.
- (72) Brandstrom P y cols. The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *J Urol*, 2010; 184:274-9.
- (73) Garin EH y cols. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter , randomized, controlled study. *Pediatrics*, 2006; 117:626-32.
- (74) Montini G y cols. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, 2008; 122:1064-71.
- (75) Pennesi M y cols. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis an renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2008; 121:e1489-94.
- (76) Ruossey-Kesler G y cols. Antibiotic prophylaxis for the prvention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*, 2008; 179:674-9.
- (77) Jodal U y cols. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:785.
- (78) Hodson CJ, Edwards D. Cronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol*, 1960; 11:219-31.
- (79) Rolleston GL y cols. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J*, 1970; 1:460-3.
- (80) Roberts JA. VUR and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol*, 1992; 148:1721-5.

- (81) Ransley PJ, Riston RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res*, 1975; 3:105-9
- (82) Cendron M. Reflux nephropathy. *J Ped Urol*, 2008; 4:414-421.
- (83) Burge DM y cols. Fetal VUR: outcome following conservative postnatal management. *J Urol*, 1992; 148:1743-5.
- (84) Nguyen HT y cols. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade VUR. *J Urol*, 2000; 164:1574-8.
- (85) Rushton HG y cols. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mm technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*, 1992; 147:1327-32.
- (86) Chesney RW, Patters AB. Childhood vesicoureteral reflux studies: Registries and repositories sources and nosology. *J Ped Urol*, 2013; 9, 731-737.
- (87) Tekgül S y cols. Pediatric Urology. En: Guidelines on Pediatric Urology, EAU – ESPU. European Association of Urology. Guidelines, 2009 edition, 2009; 44.
- (88) Brandström P y cols. The Swedish reflux trila in children: IV. Renal damage. *J Urol*, 2010; 184:292-297.
- (89) Elder JS. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1992; 148, 1750.
- (90) Ericsson N e Ivemark B. Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children. Part 1. *Arch Pathol*, 1958; 66:255-263.
- (91) Berger RE y cols. VUR in children with uremia. Prognostic indications for treatment and suvirval. *JAMA*, 1981; 246:56-9.
- (92) Mathews R y cols. Controversies in the management of vesicourteral reflux: The rationale for RIVUR study. *J Ped Urol*, (2009) 5, 336-341.

