

**Departamento de Pediatría.  
Universidad Autónoma de Madrid.**

***EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES  
CON VÁLVULAS DE URETRA POSTERIOR. ANÁLISIS  
DE FACTORES PREDICTIVOS.***

**TESIS DOCTORAL**

**Laura Espinosa Román**

**2008**

**Director**

**Dr Enrique Jaureguizar Monereo**

## ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
Perspectiva histórica .....	8
Clasificación.....	10
Embriología de la uretra .....	12
Embriología de las VUP.....	15
Nomenclatura de las VUP.....	21
Presentación Clínica.....	22
Patofisiología .....	23
Filtrado Glomerular .....	24
Función tubular renal .....	26
Hidronefrosis.....	27
Reflujo vesicoureteral .....	28
Disfunción vesical .....	29
Tratamiento.....	31
Consideraciones prenatales .....	34
Pronóstico.....	37
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
Hallazgos Iniciales .....	46
Evolución .....	51
Mortalidad y tiempo de evolución.....	51

---

Infección del tracto urinario .....	53
Continencia urinaria .....	57
Disfunción vesical .....	60
Anomalías funcionales tubulares .....	62
Hipertensión arterial .....	63
Reflujo vesicoureteral.....	64
Daño parenquimatoso renal .....	66
Desarrollo ponderoestatural .....	70
Función renal .....	75
Insuficiencia Renal Crónica.....	75
Curvas de supervivencia actuarial para el desarrollo de IRC .....	79
Supervivencia global .....	79
IRC según la cirugía inicial.....	81
IRC según la existencia o no de RVU .....	83
IRC y proteinuria .....	84
IRC y fecha de diagnóstico.....	85
IRC y afectación parenquimatosa .....	86
IRC sin IRT .....	88
Insuficiencia Renal Terminal .....	92
Curvas de supervivencia actuarial para el desarrollo de IRT.....	94
Supervivencia global .....	94
IRT según la cifra de Cr postdesobstrucción.....	95
IRT según la cirugía inicial .....	98
IRT y proteinuria.....	101

---

IRT y fecha de diagnóstico .....	102
IRT y afectación parenquimatosa .....	103
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>106</b>
1.- Incidencia .....	107
2.- Mortalidad.....	109
3.- Manejo Inicial.....	109
4.- Infección del tracto urinario.....	111
5.- Incontinencia urinaria.....	112
6.-Anomalías funcionales tubulares.....	116
7.-Hipertensión arterial .....	117
8.- Refujo vesicoureteral.....	117
9- Alteración de la función renal. ....	118
10.- Insuficiencia Renal Terminal.....	120
11.- Displasia y genética.....	122
12. -Situación Final .....	124
RESUMEN.....	126
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>128</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>132</b>

## **INTRODUCCIÓN**

Las válvulas de uretra posterior (VUP) son una anomalía congénita que consiste en una membrana obstruyente dentro de la uretra posterior masculina y es la causa más frecuente de obstrucción a la salida de la orina desde la vejiga en los niños.

Se piensa que es debida a una anomalía del desarrollo embrionario de la uretra posterior. La clasificación clásica de las VUP desde 1919 en tipos I, II y III ha sufrido modificaciones, basadas en la observación clínica y el mejor entendimiento de los eventos embriológicos que llevan a un desarrollo uretral normal.

Independientemente del tipo de VUP, todas las válvulas obstruyen el vaciamiento vesical normal. Esta obstrucción mecánica produce un aumento de la presión miccional y puede dar lugar a una alteración del desarrollo de la vejiga fetal y de los riñones.

Típicamente los niños con mayor grado de obstrucción se presentan más precozmente y con síntomas más severos. Podemos observar un gran espectro de signos y síntomas, variando desde una obstrucción severa con fallo renal e hipoplasia renal hasta síntomas de obstrucción media con disfunción vesical.

La ecografía obstétrica permite el diagnóstico prenatal en la mayoría de los casos, lo que ha llevado a realizar esfuerzos para investigar el drenaje vesical intraútero.

## **Perspectiva histórica**<sup>1</sup>

La primera descripción de obstrucción de la uretra posterior fue hecha por Morgagni en 1717. Ésta y las siguientes descripciones en el siglo IXX se basaban en disecciones realizadas postmortem. Velpeau en 1832 describió unas membranas en la uretra posterior que parecían válvulas y mencionó la posibilidad de que fueran la causa de obstrucción al paso de catéteres. Durante los siguientes 85 años ha habido 27 publicaciones identificadas en la literatura muchas de las cuales han sido referenciadas por Young y cols. en 1919<sup>2</sup> y Hinman y Kutzmann en 1925<sup>3</sup>.

El inicio del siglo XX supone un cambio en la naturaleza de las publicaciones sobre la obstrucción de la uretra posterior, se publican varios casos, pero los autores intentan entender la etiología, presentación y manejo. En 1907 se describe que el septo tenía una apertura central y estaba en la unión del orificio uretral de la vejiga y en la primera porción de la uretra. En esta época la patología era explicada como una obstrucción (“válvula”) en la uretra posterior, con variaciones ocasionales en la descripción como “obstrucción de triple membrana” ó “6 pliegues por debajo del verumontanum”. Lederer publicó dos vistas de esta entidad en una autopsia, concluyendo que la anomalía era una obstrucción semicircular diafragmática por debajo del verumontanum en la uretra posterior<sup>4</sup>.

La publicación de Young en 1919<sup>2</sup> marca un hito en la historia de las VUP, ya que fue la primera en describir el diagnóstico endoscópico de las válvulas uretrales y desarrollar una técnica “perforación” para tratar la obstrucción. En publicaciones posteriores los autores describen con gran



detalle cada uno de los pacientes <sup>5</sup>. En estudios posteriores examinan la anatomía, embriología y pronóstico clínico, incluyendo los efectos a largo plazo sobre la vejiga después que la obstrucción ha sido resuelta.

La mejora fundamental en el entendimiento de esta patología vino con el refinamiento en la utilización del cistograma. En 1955, Stephens presentó los hallazgos detallados de la uretra normal y anómala durante un cistograma, resaltando la importancia de la visión oblicua para definir la anatomía <sup>6</sup>. Su opinión fue apoyada por Griesbach y cols en 1959 <sup>7</sup>.

Nuevas técnicas han tenido en cuenta evitar la derivación urinaria, con un enfoque primario hacia la ablación endoscópica de la obstrucción utilizando cistoscopios pequeños. Mientras se esperaba el advenimiento de estos instrumentos, Johnston usó un auriscopio a través del periné, facilitando el uso de la electrocauterización y reduciendo el riesgo de estenosis uretrales <sup>8</sup>. Duckett y Snow <sup>9</sup> también defendían el uso de la cirugía ablativa primaria, pero usaron un resectoscopio curvo convertido en un gancho, resaltando la necesidad de evitar la estenosis uretral. Solamente si existía un deterioro renal progresivo se realizaría la derivación del tracto urinario superior. Otras intervenciones incluían el uso de catéteres de Fogarty o un gancho aislado diatermicamente <sup>10, 11</sup>

El apartarse de la ureterostomía y la vesicostomía no ha sido universal. Kendall y Karafin, aunque avocaban por el tratamiento de la obstrucción uretral, preferiblemente por vía perineal, apoyaban el uso de la ureterostomía si el tracto urinario superior persistía dilatado <sup>12</sup> Esta última visión era compartida por Duckett y Snow <sup>9</sup>, mientras que Warshaw en 1985 publicaba el uso de la ureterostomía cutánea o la pielostomía en 13 de 22 casos <sup>12</sup>.

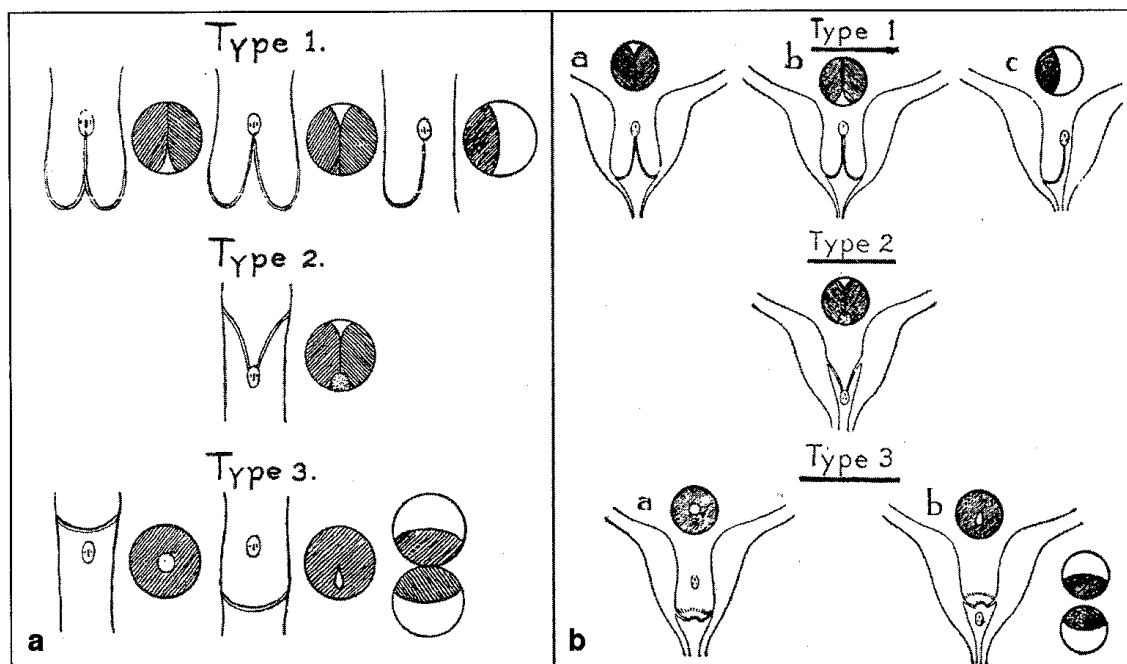
Otro cambio adicional en el tratamiento quirúrgico ha sido la indicación de nefrectomía. Warshaw y cols <sup>13</sup> realizaron nefrectomía en 6 de 22 casos, esperando poder prevenir la infección y la hipertensión al quitar la unidad renal no funcional. Posteriormente se ha visto que el deterioro subsiguiente del riñón contralateral puede ocurrir. Además, la disfunción vesical puede contribuir a la incontinencia, al fallo renal tardío y al fracaso de un trasplante renal <sup>14, 15</sup>. Este conocimiento ha llevado a intentar preservar el uréter que posibilita su uso en una posible ampliación vesical <sup>16, 17</sup>, particularmente cuando hay asociada displasia renal con un enorme megauréter refluente como ocurre en el síndrome de reflujo vesicoureteral (RVU) y displasia. Este fenómeno puede proteger al lado contralateral de daño renal <sup>18</sup>. El desarrollo de un gran divertículo vesical y ascitis urinaria, particularmente ascitis prenatal puede también proteger el tracto superior. El reconocimiento de estos fenómenos ha sido importante en el entendimiento de la historia natural de la obstrucción uretral y el cuidado óptimo de estos pacientes.

Los aspectos genéticos de la obstrucción uretral congénita se han tenido en cuenta con publicaciones de gemelos y hermanos. <sup>19, 20</sup>. La herencia a través de generaciones sucesivas ha sido reportada pero el papel de los factores genéticos es pobremente entendido.

### ***Clasificación***

El primer intento de clasificar la obstrucción de uretra posterior congénita fue hecho por Tolmatschew en 1870 <sup>21</sup>. Puntualizaciones posteriores fueron realizadas por Young en dos publicaciones, en 1919 <sup>2</sup> y 1929 <sup>5</sup> con una

clasificación en tres tipos (Figura 1) basado en 12 pacientes iniciales y en la revisión de la literatura. Ellos además subdividen los tipos I y III. Es interesante notar que los tipos descritos en 1919 y 1929 difieren entre sí.



**Figura 1: Clasificación de Young en 1919 (a)<sup>2</sup> y en 1929 (b)<sup>5</sup>.**

El tipo I es el más común, hay una falsa protuberancia sobre el suelo de la uretra, en continuidad con el veru montanum, que toma un curso anterior y se divide en 2 como una horca en la región de la unión bulbomembranosa. Estos procesos se continúan como delgadas láminas membranosas dirigidas hacia arriba y hacia delante, las cuales pueden estar unidas a la uretra a través de su circunferencia completa. En la mayoría de los casos de este tipo la fusión de las válvulas anteriormente no es completa, existiendo en este punto

una ligera separación de los pliegues. No obstante, en algunos casos la fusión anterior es completa dejando un hoyuelo entre los pliegues posteriormente<sup>22</sup>.

Las válvulas tipo I siguen siendo el tipo más común y representan el 95% de todas las obstrucciones de la uretra posterior.

Las VUP tipo II fueron inicialmente descritas como válvulas que se originan en el verumontanum y se extienden hacia el cuello vesical pasando posteriormente a lo largo de la pared uretral. Se han considerado como no obstructivas, resultantes de la hipertrofia de las fibras musculares del trigono como una consecuencia de la obstrucción distal al verumontanum.

El tipo III se ha encontrado a diferentes niveles de la uretra y aparentemente no guarda relación al verumontanum. Esta obstrucción involucra a toda la circunferencia de la uretra, dejando una pequeña apertura en la zona central posterior. El tipo III representa solamente el 5% de los casos de obstrucción de la uretra posterior pero la obstrucción parece ser la más severa y está asociada con un peor pronóstico.

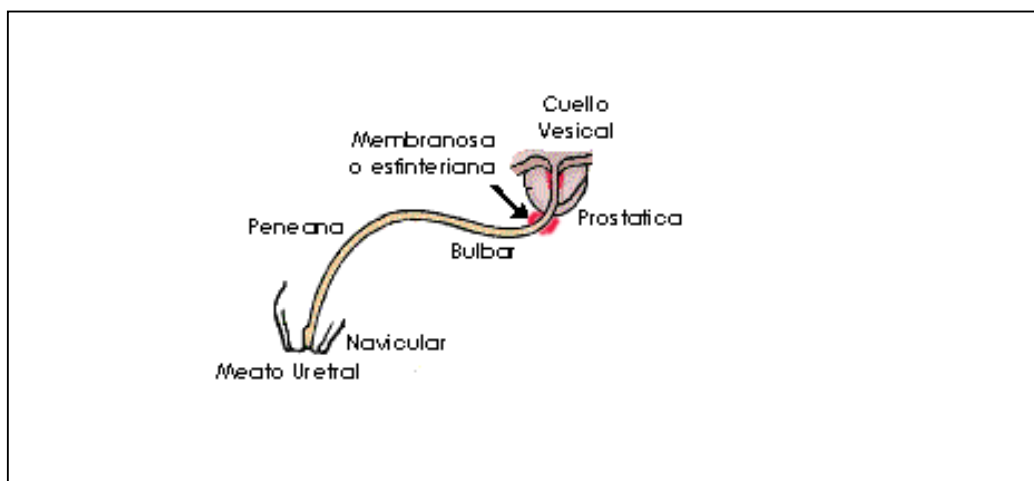
La historia en el diagnóstico y clasificación de las VUP así como las teorías de su embriología es rica en controversia. A pesar de esto existe una falta de certeza absoluta en el entendimiento de las definiciones básicas de esta condición congénita que es fundamental a la práctica de la urología pediátrica.

### ***Embriología de la uretra***

El desarrollo de la uretra masculina se origina con la cavidad del seno urogenital que se extiende sobre la superficie del tubérculo genital durante la

sexta semana de gestación. Este surco derivado del endodermo se convierte en una placa sólida de células, que finalmente se ahueca tubulariza en el sentido proximal a distal para formar la uretra fálica. La apariencia es idéntica en fetos masculinos y femeninos hasta la 9ª semana de gestación y hacia la semana 14 la uretra masculina está completa en su desarrollo. Sin embargo en las niñas no hay contrapartida a las VUP.

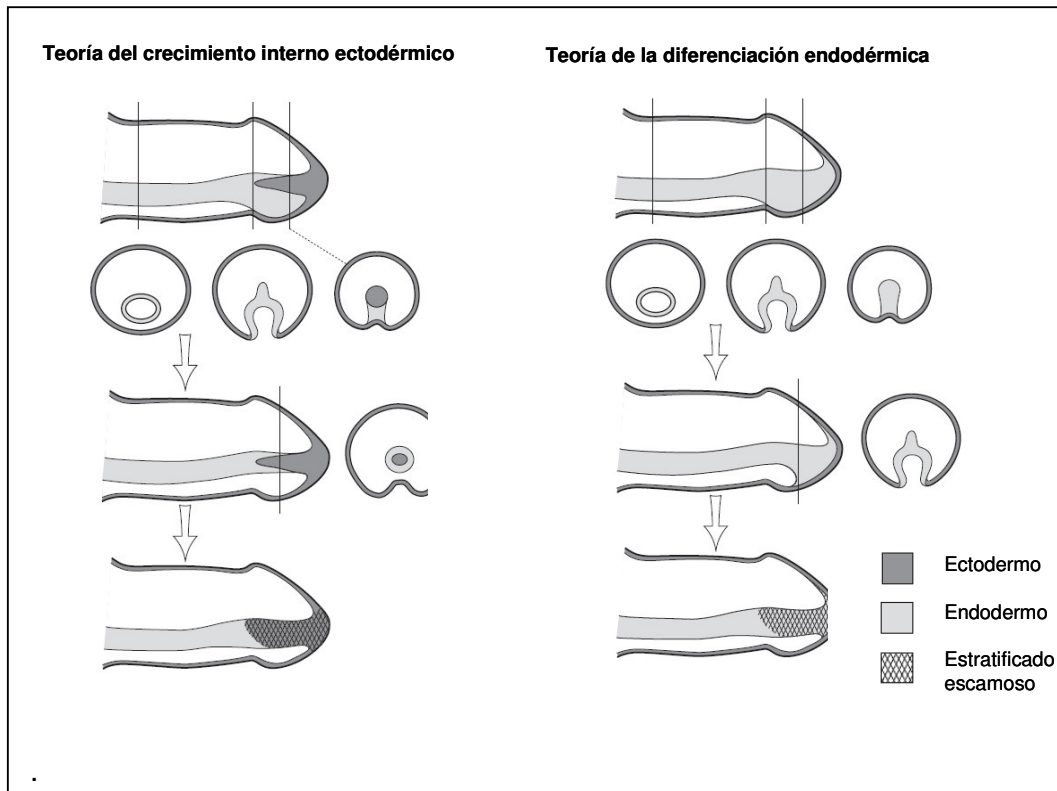
La uretra se ha dividido en cuatro regiones, cada una de ellas con su propia clasificación anatómica única y un tipo histológico de células predominantes de la mucosa uretral contenida en su interior (Figura 2)



**Figura 2: División anatómica de la uretra.**

Las regiones más proximales son la uretra prostática y la uretra membranosa, derivadas del seno urogenital, y compuestas de un fino epitelio transicional. A continuación está la uretra bulbar y la uretra peneana, derivadas de la placa uretral sobre el lado ventral del tubérculo genital y forrado con epitelio transicional proximal, cambiando a epitelio escamoso simple distal. La uretra peneana más distal, también conocida como fosa navicular también

deriva de la placa uretral pero está compuesta de epitelio estratificado escamoso. Si la parte más distal de la uretra se desarrolla como un crecimiento distal del ectodermo hacia dentro o como una diferenciación proximal del endodermo es un tema aún en discusión <sup>23</sup> (Figura 3).



**Figura 3: Teorías sobre el desarrollo embriológico de la uretra peneana**

La uretra prostática y la uretra membranosa derivan del seno urogenital y no son completamente dependientes de andrógenos, ya que estos son también responsables del desarrollo de la uretra femenina. Sin embargo la uretra bulbar y peneana son completamente dependientes de andrógenos.

---

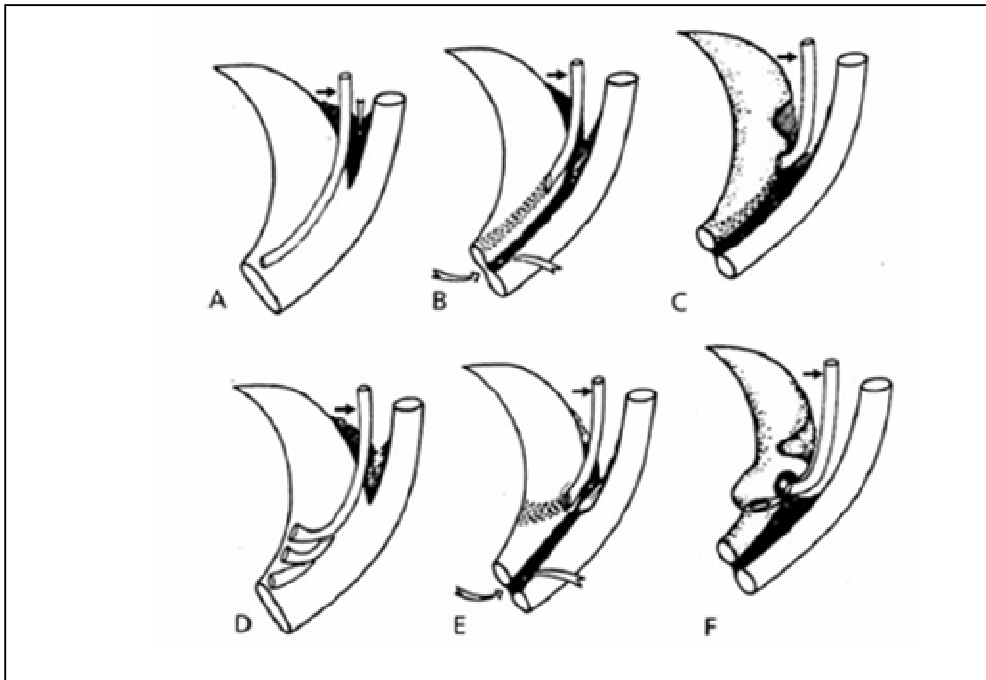
## ***Embriología de las VUP***

Tomaltchew describió las válvulas descubiertas en las autopsias como “sobrecrecimiento de los pliegues y crestas anatómicos normalmente presentes en la uretra”<sup>21</sup>. Mientras muchos coincidían con esta teoría, estipulando que los pliegues se hacían patológicos después de lograr suficiente altura y tamaño, otros ofrecían una interpretación ligeramente diferente. Wilckens defendía que las VUP eran remanentes de la membrana cloacal que habían quedado cuando la cloaca se dividía en seno urogenital, periné y recto<sup>24</sup>. Hubo una nueva teoría, que sugería un origen embriológico, pero implicaba una detención del estadio del desarrollo como el origen de esta patología. Bazy discrepaba de estas teorías y alegaba que el lugar de las VUP correspondía al sitio de la membrana urogenital que separaba la uretra anterior de la posterior durante el desarrollo. Él creyó que era la persistencia de esta membrana la que llevaba al desarrollo de las VUP<sup>25</sup>. Aunque todos estos puntos de vista eran intuitivos, basados en los estudios conocidos de la embriología normal uretral en ese momento, una mejor aproximación procedía de la anatomía macroscópica de las muestras de autopsia en pacientes con VUP que constituían la base para sus teorías embriológicas. La evaluación macroscópica aislada está cargada de potenciales complicaciones de mal interpretación debido a la manipulación del tejido y a la alteración de la anatomía normal durante la disección. Aunque esto no desacredita sus estudios, plantea algunas preguntas en cuanto a la credibilidad de sus conclusiones.

Lowsley fue el primero en ofrecer una teoría del desarrollo de VUP basado en el examen microscópico<sup>26</sup>. La autopsia de un niño de 3 meses reveló

VUP clásicas con una membrana que se originaba desde el veru montanum distal y se dividía en dos hojas separadas comprometiendo a toda la circunferencia de la uretra con obstrucción completa excepto por una pequeña apertura posterior en la membrana. En sus estudios sobre el desarrollo normal de la próstata describió que los conductos eyaculatorios en su paso a través de la próstata estaban englobados en una vaina diferente de tejido conectivo. Después de abrirse en la luz prostática, ésta vaina continuaba normalmente distal, desapareciendo sus fibras inferiores al suelo uretral o lateral sobre la pared uretral. En el lactante con VUP encontró que estas válvulas procedían de la misma vaina de tejido conectivo, englobando los conductos eyaculatorios excepto estas fibras unidas a la circunferencia de la uretra, creando la casi total obstrucción de la uretra proximal a la válvula. Lowsley también notó que la membrana tenía un epitelio escamoso estratificado diferenciándolo del epitelio transicional habitual en la uretra prostática. Las válvulas estaban compuestas fundamentalmente de fibras de tejido conectivo denso y entremezclado con fibras de músculo liso, sugiriendo posiblemente un origen mesodérmico. El conocimiento del origen wolffiano de los conductos eyaculadores hizo pensar a Lowsley en que las VUP tenían su origen en una anomalía del conducto de Wolff ó de Müller (Figura 4).





**Figura 4: VUP como resultado de una integración anómala del mesonefros en la uretra posterior, como lo describió Stephens. A a C, desarrollo normal. D a F, integración anómala del conducto mesonéfrico (flecha) y subsiguiente formación valvular.**

Esta fue la primera vez que una anomalía de la uretra no estaba implicada en el origen de las VUP y todavía más importante la primera vez que el estudio histológico apoyaba una teoría. Las críticas a este estudio derivan de que la uretra se abría anteriormente antes de la disección histológica. Sin embargo esto marcó un gran salto hacia un entendimiento más metódico y científico del origen de las VUP.

En 1918 Watson propuso su teoría sobre las VUP basado en secciones seriadas de cortes de uretra prostática de un feto de 14 semanas<sup>27</sup>. Durante la semana 14 había evidencias que el recubrimiento epitelial por encima de las glándulas en desarrollo del colículo seminal experimentaba una notable proliferación llenando el espacio entre el veru montanum y el techo de la uretra.

En este momento la mucosa que forra el colículo era histológicamente continua con la que recubre el techo de la uretra. Watson supuso que la formación de las VUP ocurría cuando este crecía y este accesorio desde el veru montanum al techo de la uretra persistía durante este momento de proliferación epitelial. Él también comentó que “el fallo de estas células para experimentar el cambio químico natural del cual sabemos poco” también contribuiría a la condición patológica de las VUP <sup>27</sup>. Watson vio que en ese momento no había evidencia de uropatía obstructiva en los fetos y dedujo que la etiología de las VUP se debía más a una detención del desarrollo normal que a una fase de desarrollo anómalo como se había sugerido previamente.

En 1919 Young y cols intentaron unificar algunas de estas teorías, quizás porque pensaban que un solo punto de vista no explicaba el desarrollo de todos los tipos de válvulas<sup>2</sup>. Aunque creían que la teoría de Tomaschew explicaba lo que ellos denominaban válvulas tipo 1 <sup>21</sup> y la teoría de Bazy explicaba las válvulas tipo 3 <sup>25</sup>, claramente apoyaban la teoría de las VUP de Watson <sup>27</sup>, y además pensaban que ninguna explicaba las válvulas tipo 2 que ellos habían visto. En su artículo describen la presentación clínica, diagnóstico, intervención y hallazgos de autopsia cuando era aplicable en 12 lactantes con VUP. Clasificaron las VUP en tipos 1 a 3. El tipo 1, el más común compuesto por una cresta de curso anterior desde el veru montanum, dividiéndose en 2 hojas y pegándose a la uretra anterior. Una válvula unicúspide fue también descrita como un subtipo del tipo 1. El tipo 2, más raro se extendía desde la parte proximal del veru montanum hacia el esfínter interno y el cuello de la vejiga. EL tipo 3 consistía en una válvula que ocupaba la circunferencia

completa con una apertura central. Más tarde la subclasificaron como tipo 3a si era distal al veru montanum y tipo 3b cuando era proximal al mismo. La embriología de este tipo 3 sigue siendo objeto de discusión actual<sup>28-30</sup>. Las críticas al artículo de Young descansan en la forma de diagnosticar las VUP. Young describió el papel limitado de la cistouretroscopia en lactantes con un pequeño calibre uretral. Muchos casos se diagnosticaban por autopsia después de una significativa manipulación uretral con catéteres, tijeras o el instrumento punzante de Young.

Con el advenimiento de la cistografía (CUMS), Stephens en 1955 realizó un estudio valorando la CUMS y el análisis macro y microscópico de la uretra posterior en fetos y casos sospechosos de VUP<sup>6</sup>. Describió la uretra posterior como una zona de embriología complicada y fecunda en cuanto a anomalías congénitas. Las uretras eran extraídas en bloque y fijadas antes de su manipulación. En 30 varones lactantes normales observó una cresta recta afilada que surge desde el final más inferior del veru montanum, divergiendo en 2 a 4 aletas y desapareciendo distal en el nivel de la membrana perineal. Sin embargo en 19 casos sospechosos de VUP siempre se asociaban con estas aletas divergentes de la cresta uretral inferior. También notó que en los pacientes con VUP la cresta inferior estaba acortada o totalmente ausente, mientras sólo lo estaba en 2 de los 30 lactantes normales. Stephens concluyó que las VUP eran el resultado de una integración anómala del conducto wolfiano en la uretra causando una membrana anómala obstruyente<sup>6</sup>.

El origen wolfiano de las VUP no fue totalmente adoptado por la comunidad de urología pediátrica. En 1965 Williams y Eckstein examinaron 104 casos

con VUP<sup>31</sup> y respaldaron la teoría de Tolmatschew<sup>21</sup>, defendiendo que las VUP representan una exageración de unos pliegues normales, que no tenían que ver con las estructuras de los conductos wolfianos y además representaban una estructura bicúspide diferenciada. Ellos también comentaron la presencia de displasia más que de obstrucción en los riñones afectados. Esto soportaría de hecho una etiología wolfiana de las VUP, en la que se unificaría los conceptos de displasia renal y VUP como una anomalía primaria de la yema ureteral del conducto de Wolf<sup>32</sup>. Sin embargo hay que mencionar que la displasia renal puede también ser el resultado de obstrucción y alta presión como se ha demostrado en estudios experimentales con animales.

Robertson y Hayes reconocieron la necesidad de un estudio detallado anatómico de las VUP y examinaron las autopsias de 17 niños con obstrucción uretral congénita<sup>33</sup>. Observaron un diafragma orientado oblicuamente que se extendía desde el veru montanum hasta el techo de la uretra. Notaron como un simple desgarró en la uretra anterior transmitía la idea de una estructura valvular bicúspide en lugar de lo que era verdaderamente una membrana simple. La evaluación microscópica mostró un tejido conectivo fibroso recubierto a cada lado por epitelio transicional. Histológicamente este estudio así como el de Lowsley apoyaban la hipótesis de un origen extaruretral o de origen wolffiano de las VUP<sup>26</sup>. Ellos también plantearon la cuestión de si deberían llamarse válvulas en todos los casos ya que quizá representaban una simple estructura membranosa y no una morfología bicúspide como proponía Young en 1919<sup>2</sup>.

## ***Nomenclatura de las VUP***

La nomenclatura de las VUP permaneció incambiable hasta las series de Dewan en la década de los 90<sup>34, 35</sup>. Estos autores pensaron que esta enfermedad reflejaba una obstrucción en la uretra posterior causada por una simple membrana por lo que el término válvulas era incorrecto y establecieron el término COPUM (“congenital obstructing posterior uretral membrane”) ó membrana congénita obstruyente de la uretra posterior para reemplazar al término clásico de VUP. También defendían que los tipos 1 y 3 de Young eran de hecho lo mismo y que la diferencia se basaba en el ángulo de visualización durante la endoscopia, el flujo, la presión suprapúbica y la instrumentación uretral previa.<sup>28</sup>. Establecieron que había solamente dos entidades distintas con dos orígenes embriológicos diferentes que causaban obstrucción de la uretra posterior., el denominado COPUM y el collar de Cobb.<sup>28, 29</sup>. La diferenciación entre las dos entidades se basaba en la relación con el veru montanum siendo en el COPUM una membrana oblicua íntimamente asociada con la parte distal del veru y el collar de Cobb (ó constricción uretral congénita) sin relación al verumontanum como una membrana transversa localizada claramente distal al esfínter uretral externo. Apoyaban la teoría de Watson<sup>27</sup> para el COPUM y la persistencia de la membrana urogenital para el collar de Cobb.

## ***Presentación Clínica***

Los niños con obstrucción congénita uretral posterior se presentan en una gran variedad de formas, dependiendo fundamentalmente del grado de obstrucción. Clásicamente los síntomas de presentación dependen de la edad. En el recién nacido, masas abdominales palpables (vejiga distendida, hidronefrosis), ascitis, o distress respiratorio debido a hipoplasia pulmonar sugiere la posibilidad de una obstrucción severa al vaciamiento vesical. Otros hallazgos pueden incluir una historia obstétrica de oligohidramnios y hallazgos en el neonato consistentes con síndrome de Potter. Los neonatos con válvulas severamente obstruyentes tienen una pared vesical muy engrosada que puede ser fácilmente palpable a través del abdomen flácido de este grupo de edad.

Casi el 40% de los neonatos con ascitis neonatal tienen ascitis urinaria secundaria a uropatía obstructiva, fundamentalmente de localización infravesical. Se piensa que la ascitis representa trasudación de orina retroperitoneal a través del peritoneo fino y permeable del neonato. Aunque los recién nacidos con ascitis urinaria pueden desarrollar severas alteraciones electrolíticas, sin embargo actualmente se ha observado que estos pacientes tienen un mejor pronóstico en cuanto a función renal que el grupo similar sin ascitis.

La hipoplasia pulmonar se asocia frecuentemente con uropatía obstructiva, especialmente cuando también existe oligohidramnios. Se acepta que el oligohidramnios comprime al feto e impide la movilidad torácica normal y la expansión pulmonar intraútero. Estos lactantes tienen una reducción en la ramificación del árbol bronquial así como reducción en el número y tamaño de los alvéolos. Estos lactantes pueden requerir reanimación pulmonar inmediata

e intubación endotraqueal con ventilación asistida. Actualmente la mayor parte de los niños que mueren en este periodo con VUP lo hacen como consecuencia de causas respiratorias.

Los pacientes que no son diagnosticados al nacimiento pueden debutar unas cuantas semanas después con sepsis urológicas, deshidratación y anomalías electrolíticas. Algunos lactantes solo tienen fallo del crecimiento y menos frecuente micción con goteo.

Los niños que debutan más tardíamente son probablemente aquellos que tienen mejor función renal<sup>36</sup> y se presentan generalmente con infección del tracto urinario (ITU) o disfunción vesical.

En la actualidad la mayoría de los lactantes con obstrucción del vaciamiento vesical son diagnosticados por ecografía prenatal. Se estima que dos tercios de los pacientes con VUP se identifican prenatalmente<sup>37</sup>.

### ***Patofisiología***

La obstrucción uretral congénita causa una gran variedad de anomalías en el tracto urinario, incluyendo daño del parénquima renal así como de la función del músculo liso del uréter y la vejiga. Estos cambios pueden persistir después de la desobstrucción primaria. Debido a que las válvulas están presentes en fases muy tempranas del desarrollo fetal, los tejidos primitivos maduran en un ambiente anómalo de alta presión intraluminal y distensión orgánica. Esta situación da lugar a un maldesarrollo y anomalías funcionales permanentes.

## ***Filtrado Glomerular***

El objetivo último del manejo de las VUP es maximizar y preservar el filtrado glomerular. Teniendo en cuenta el diagnóstico prenatal, las decisiones en el feto nonato en cuanto al momento y las técnicas pueden tener un impacto significativo sobre la función renal.

A principios de los 80, el 25% de los niños con VUP morían en el primer año de vida, 25% morían mas tarde en la infancia y el resto sobrevivía en la juventud con grados variables de insuficiencia renal <sup>14</sup>. Actualmente la muerte neonatal por insuficiencia renal o sepsis es rara. La diálisis y el trasplante son posibles en niños pequeños. El soporte neonatal y nefrológico ha mejorado el pronóstico y la mayoría de los niños que muere en esta etapa lo hace debido a la hipoplasia pulmonar. Sin embargo los niños con VUP pueden tener insuficiencia renal severa al nacimiento y pueden demostrar perdida gradual de función renal con el tiempo <sup>38</sup> El deterioro de la función renal puede ser debido a displasia renal, desobstrucción incompleta, daño parenquimatoso debido a infección o hipertensión y probablemente glomeruloesclerosis progresiva por hiperfiltración. La displasia renal tiende a ser de naturaleza microquística y se desarrolla más severamente en la zona cortical. Durante largo tiempo se ha sospechado que esta displasia es resultado de la maduración del blastema metanéfrico en la presencia de altas presiones intraluminales. Los datos experimentales sugieren que esto probablemente juegue un papel <sup>39-41</sup>.

Henneberry y Stephens 1980 <sup>42</sup> defendían que la displasia vista en las VUP puede ser debida a una anomalía embriológica primaria resultante de una posición anómala de la yema ureteral primitiva a lo largo del conducto



mesonéfrico, ellos observaron en 11 casos que los uréteres estaban ectópicos muy lateralmente (posición D) y que estos riñones eran más displásicos que aquellos asociados con uréteres posicionados normalmente.

Independientemente del mecanismo que inicia la histología anómala del parénquima, está claro que el desarrollo de displasia es un evento embriológico temprano. La severidad de la displasia renal es la anomalía más significativa que determinará la función renal y es el único aspecto de esta anomalía congénita sobre la que el clínico no podrá actuar.

Por otro lado, la desobstrucción satisfactoria de la presión intravesical e intraureteral prevendría el daño progresivo del parénquima renal. Lo que no está claramente definido es cual es el mejor enfoque terapéutico para manejar las VUP para prevenir el daño renal a largo plazo y conseguir la máxima recuperación de la función renal. En el recién nacido y en el lactante muy pequeño los datos sugieren que una desobstrucción satisfactoria se sigue de un aumento del filtrado glomerular <sup>43</sup>. Se asume que esta recuperación indica que ocurre una hiperplasia con crecimiento de nuevo tejido renal.

Otras causas de fallo renal progresivo son ITUs recurrentes y quizás la glomeruloesclerosis asociada a hiperfiltración. Se utiliza quimioprolifaxis y medidas para conseguir un buen vaciamiento vesical para prevenir las ITUs. El significado de la hiperfiltración ha sido muy controvertido <sup>44</sup>.

Algunas condiciones anatómicas vistas en asociación con VUP se han asociado con mejoría de la función renal, presumiblemente por permitir presiones intraluminales mas bajas durante el desarrollo fetal. <sup>45</sup>. Estas circunstancias incluyen las siguientes:

- Reflujo vesicoureteral masivo
- Divertículo vesical grande
- Ascitis urinaria

En estas situaciones existe una válvula de escape que absorbe potencialmente las altas presiones intraluminales y de este modo permitir que el parénquima renal se desarrolle en un ambiente mas normal. Sin embargo en el trabajo de Cuckow 1997<sup>46</sup> el 67% de los niños tenían una Cr normal a los 2 años pero solamente 30% la tenían normal a los 8 años.

### ***Función tubular renal***

Debido a que las altas presiones ureterales siempre afectan primariamente la parte mas distal de la nefrona, casi la mitad de los pacientes con VUP tendrán una alteración significativa de la capacidad de concentración <sup>47</sup>. Esto da lugar a unas tasas elevadas de flujo urinario. Este fenómeno tiene dos consecuencias significativas. El RN está particularmente predispuesto a desarrollar episodios severos de deshidratación y alteraciones electrolíticas. La segunda consecuencia involucra la disfunción ureteral y vesical. Un alto flujo ureteral puede causar dilatación ureteral persistente. Además el alto flujo urinario llena la vejiga. En situaciones en que existe baja acomodación vesical, esto produce presiones vesicales elevadas. Esto se ha intentado controlar con dietas pobre en solutos y se ha visto que la ADH no es útil.

## ***Hidronefrosis***

En presencia de obstrucción uretral se espera dilatación variable ureteral. Después de la desobstrucción una reducción sustancial del grado de hidronefrosis tiene lugar. Cuando esto no ocurre deben investigarse algunas posibilidades diagnósticas: obstrucción ureterovesical, fallo de la musculatura ureteral para generar una peristalxis correcta, existencia de altas presiones vesicales, existencia de alto flujo urinario.

Johnston y Kulatilake 1971 <sup>48</sup>demostraron que pueden pasar años después de la desobstrucción inicial hasta que se recupere el calibre ureteral. Sugirieron que el médico no debe ponerse nervioso para proceder al tratamiento quirúrgico del ureter mientras la función renal está estable y la ITU controlada.

Se debe realizar un estudio urodinámico. Si el niño tiene una vejiga con baja acomodación asociada con altas presiones intravesicales, esta patología debe ser corregida antes de considerar un remodelaje ureteral quirúrgico. Corregir la disfunción vesical puede ser suficiente para aliviar la hidronefrosis. Una medida aproximada del volumen urinario minutado puede ser importante en esta evaluación.

El punto de mayor controversia ha sido la evaluación de la presencia de verdadera obstrucción de la unión ureterovesical.. Durante años se pensó que el ureter distal y la unión ureterovesical eran anómalos en niños con VUP, o que el engrosamiento del detrusor afectaba el vaciamiento efectivo ureteral. Por tanto se realizaban ureteroplastias reductoras y reimplantaciones. En 1973

Whitaker<sup>49</sup> introdujo los estudios de presión integrada y observó que la verdadera obstrucción de la unión uretrovesical era rara en las VUP, que fueron posteriormente corroboradas por estudios de Tietjen (1997)<sup>50</sup>, Glassberg (1982)<sup>51</sup> y Smith (1996)<sup>52</sup>. Por tanto la reconstrucción del uréter distal y de la unión uretrovesical está raramente indicada y debe ser solamente considerada después de que una minuciosa investigación de todas las posibles causas de hidronefrosis haya sido completada.

### ***Reflujo vesicoureteral***

El RVU es frecuente en asociación con las VUP. Entre un tercio y la mitad de estos niños tienen RVU en el momento del diagnóstico. En muchos casos esto representa RVU secundario resultante de alta presión intravesical, desarrollo de divertículos paraureterales y pérdida de la competencia de la unión uretrovesical. En algunos casos, sin embargo el RVU es primario y puede estar causado por una anomalía del desarrollo de la yema ureteral.

La presencia de RVU se ha asociado con un pronóstico peor en pacientes con VUP. En 1979 Johnston<sup>53</sup> publicó una serie de pacientes en que aquellos que tenían reflujo bilateral tenían una mortalidad mucho más alta 57% que aquellos sin RVU y los que tenían RVU unilateral un 17%. Parkhouse 1988<sup>15</sup> confirmaron esta observación una década más tarde con una segunda serie de pacientes que fue observada durante 20 años. Los mecanismos específicos que relacionan el RVU con un aumento del daño del parénquima renal permanecen desconocidos.

La presencia de RVU no debe influir en el manejo inicial de niños con VUP<sup>53</sup>. En una tercera parte de los casos el reflujo se resuelve espontáneamente después que la obstrucción se ha eliminado. En otro tercio el reflujo persiste pero no supone un problema con profilaxis mantenida. Aunque el reflujo persista los uréteres dilatados generalmente disminuyen de calibre con el tiempo.

### ***Disfunción vesical***

Se ha reconocido que los niños con VUP tienen grados variables de anomalías de la función vesical. Con frecuencia se presenta como incontinencia urinaria, con la mitad de ellos sin control de esfínter diurno en la infancia tardía.<sup>15, 54</sup> . Antiguamente se asumía que esta incontinencia era primariamente el resultado de una función del esfínter incompetente causado bien por un maldesarrollo primario de la uretra membranosa y el cuello vesical (debido a la localización anatómica de la válvula a nivel del esfínter voluntario, causando distensión y dilatación de esa región de la uretra durante la embriogénesis) o por daño directo al esfínter en el momento de la desobstrucción endoscópica. Sin embargo con la aplicación de los estudios urodinámicos modernos a la urología pediátrica se ha comprobado que la disfunción vesical se asocia con frecuencia a las VUP y que esta disfunción no se resuelve siempre tras la resección de las válvulas y además esta función anómala vesical tiene un impacto significativo sobre el pronóstico.

Glassberg 1982<sup>51</sup>, Bauer 1979<sup>55</sup>, Campaiola 1985<sup>56</sup> y Peters 1990<sup>57</sup> encontraron anomalías de la función del detrusor, incluyendo fallo primario miogénico, actividad vesical no inhibida y hallazgos consistentes con pobre acomodación en niños con VUP. En un estudio mas reciente Holmdahl<sup>58</sup> demostraron que los patrones urodinámicos pueden cambiar cuando la función vesical es evaluada a lo largo de la evolución en lactantes con válvulas de uretra, progresando desde inestabilidad durante la infancia a hallazgos mas consistentes con fallo miogénico en niños mayores<sup>59</sup>. La causa para esta disfunción vesical no está clara, aunque la evidencia experimental sugiere que la obstrucción uretral da lugar a cambios irreversibles en la organización y función de las células del músculo liso de la vejiga<sup>60</sup> y puede también producir un depósito de colágeno en cantidad anómala<sup>57</sup>.

Al final los niños consiguen el control de esfínter en la mayoría de los casos, pero la disfunción vesical primaria puede ser un factor causal de deterioro de función renal.<sup>15, 52</sup>. En su serie Parkhouse<sup>15</sup> observó que aquellos niños que eran incontinentes durante la infancia, al final desarrollaban grados más severos de insuficiencia renal durante la adolescencia que aquellos que tenían un control normal, sugiriendo que los incontinentes tenían una disfunción vesical severa. Presumiblemente, en la pubertad, la anomalía persistente del detrusor junto con el desarrollo de la próstata, que aumenta la resistencia de salida, mejora la continencia pero aumenta la presión intravesical resultando en un efecto deletéreo sobre la función renal. Desafortunadamente no existen estudios urodinámicos en todos estos niños para soportar estas observaciones.

Dependiendo de la extensión y naturaleza de la disfunción vesical y la capacidad de vaciamiento vesical, el manejo puede consistir en terapia anticolinérgica para reducir las contracciones no inhibidas del detrusor; limpieza, cateterismo intermitente para conseguir un buen vaciamiento vesical; o ampliación vesical para mejorar el volumen y la acomodación <sup>61</sup>.

### ***Tratamiento***

El tratamiento depende del grado de insuficiencia renal así como de la edad del niño. Los niños mayores que se presentan con disfunción vesical o ITU pero con una buena función renal son tratados inicialmente mediante la ablación endoscópica. En los niños muy pequeños se piensa que existe un potencial de recuperación de parte de la función renal. Además el aumento del diagnóstico de las válvulas en el feto nos plantea preguntas acerca del momento de la intervención y ofrece la posibilidad de realizar procedimientos que descompriman el tracto urinario y permitan una máxima recuperación de función renal durante un periodo en que el crecimiento de nuevo tejido renal tiene lugar.

En el pasado muchos lactantes se presentaban con sepsis urinaria o fallo del crecimiento. En su debut muchos estaban deshidratados y tenían insuficiencia renal, acidosis severa y alteraciones electrolíticas. El tratamiento se iniciaba con la colocación de un catéter transuretral para conseguir el drenaje vesical. Una sonda de alimentación enteral se prefería al catéter de Foley debido a que el balón puede aumentar la irritabilidad del detrusor y el espasmo

y afectar el drenaje uretral. El inicio de estas medidas iba seguido de una rápida mejoría de la función renal en muchos casos. En general 5 a 7 días permitían la valoración adecuada del nivel de filtrado glomerular. En muchas ocasiones la mejoría podía reflejar la mejoría de la hidratación y de la perfusión del parénquima renal más que el alivio de la obstrucción.

Actualmente muchos pacientes son diagnosticados por ecografía prenatal. Al nacer estos niños tienen los parámetros de función renal equivalentes a la función materna. La colocación de un catéter uretral y el inicio de profilaxis antibiótica nos permiten medir el nivel basal de función renal durante los primeros días de vida. El manejo posterior vendrá dictado por el nivel de función renal.

En presencia de una función renal aceptable la ablación primaria de las válvulas es el método de elección. Actualmente la endoscopia con excelente óptica es posible en calibre lo suficientemente pequeño para realizarlo en neonatos muy pequeños. Muchos sistemas aceptan sistemas con electrodos de cauterización que permitan la destrucción de la válvula.

La resección debe hacerse cuidadosamente con incisión a las 4, a las 8 y a las 12 h. Si la vejiga está distendida durante la valvulotomía, la presión luminal aumentada protruye la válvula., haciendo la incisión retrógrada más fácil. Un pequeño catéter transuretral puede dejarse durante 1 ó 2 días pero generalmente no es necesario. En el caso que la uretra sea demasiado pequeña para acomodar el cistoscopio se puede realizar una vesicostomía.



La mayor controversia existe en el manejo mas apropiado del niño que tiene una insuficiencia renal significativa y que no mejora después de un periodo satisfactorio de drenaje uretral. Las opciones de manejo en este grupo incluyen la resección endoscópica únicamente, la vesicostomía o la derivación alta.

Durante los 60, la ureterostomía era una técnica comúnmente utilizada para el manejo inicial de las VUP. Después de la ureterostomía, la función renal generalmente mejoraba inicialmente y permanecía estable, el diámetro ureteral disminuía y el lactante mejoraba su aspecto saludable. La reconstrucción ureteral y la resección de las válvulas se realizaba 1 ó 2 años después.

Durante este periodo varios investigadores experimentaron con varias técnicas para destruir las válvulas transuretralmente. Johnston 1966<sup>8</sup> demostró que muchos lactantes tratados de esta forma mostraban estabilización o mejoría de la función renal y gradual pero progresiva reducción en el grado de hidronefrosis. Cuando en la década de los 70 fueron posibles mejores endoscopios, muchos urólogos pediátricos eligieron la resección endoscópica primaria como el tratamiento de elección.

Krueger y cols en 1980<sup>62</sup> publicaron un artículo que comparaba dos series de niños con VUP, uno con ureterostomía y otro con resección primaria. Sus datos sugerían que los niños que debutaban con insuficiencia renal y que eran manejados con ureterostomía al final mostraban mejor tasa de filtrado glomerular y de crecimiento somático comparado con niños similares tratados solamente con resección endoscópica. Algunos autores cuestionaron este artículo<sup>63</sup> porque no era un estudio controlado y otros datos similares propios

no soportaban una diferencia significativa en el pronóstico. Esto sigue siendo objeto de controversia aunque derivaciones temporales se realizan con poca frecuencia ya que no parece que mejore la evolución a largo plazo de la función renal. Además Close y cols<sup>64</sup> han sugerido que la preservación del reciclaje vesical en el recién nacido por resección de válvulas inicialmente puede ser importante en preservar mejor la función vesical.

Con todo esto la decisión de una derivación temporal hay que individualizarla y valorar los beneficios. Algunos autores proponen criterios de no mejoría de la función renal (Cr >2mg/dl) tras unos días de sondaje transuretral.

### ***Consideraciones prenatales***

Si uno acepta que parte del daño del parénquima renal asociado con VUP es progresivo, parece razonable preguntarse cuando se debe actuar una vez se ha diagnosticado la obstrucción. El entusiasmo inicial que acompañó a las primeras intervenciones prenatales disminuyó cuando se vio que existían una serie de problemas:

- Incapacidad para hacer un diagnóstico de válvulas de uretra con certeza absoluta en la ecografía prenatal.
- Dificultad en la colocación y mantenimiento de los shunts vesicoamnióticos.
- Riesgos fetales y maternos directamente relacionados con el procedimiento (hemorragia, infección, riesgo de parto prematuro)

- Falta de datos objetivos que indiquen un mayor beneficio de la intervención prenatal sobre los que tienen lugar con un tratamiento precoz al nacimiento.

Los hallazgos característicos ecográficos son hidronefrosis bilateral, una vejiga engrosada y distendida, una uretra prostática dilatada y variables grados de anomalías del líquido amniótico. El parénquima renal puede ser descrito como normal o con alteración de la ecogenicidad. Sin embargo estos hallazgos son inespecíficos y se pueden encontrar en otras uropatías obstructivas.

Lo más disuasorio para el uso más frecuente de intervención prenatal es la falta de datos objetivos para medir si dicha intervención proporciona beneficio en cuanto a función renal a largo plazo. Se cree que la displasia renal es un evento muy temprano en la gestación y que ocurre antes que el feto sea lo suficientemente grande para considerar una manipulación prenatal. Y no hay datos posibles que indiquen que la displasia mejora después de la desobstrucción. Además el espectro en cuanto a la severidad de la obstrucción es muy grande y el nivel de filtrado glomerular no se correlaciona con la severidad de la dilatación ureteral.

Ciertos parámetros pueden utilizarse que sugieran el grado de compromiso renal funcional. Primero, el parénquima renal displásico es ecodenso cuando se compara con el parénquima normal. En segundo lugar, la mayor cantidad de líquido amniótico se produce por la orina fetal. Por tanto un oligoamnios severo sugiere una función renal pobre, pero una cantidad normal no descarta una insuficiencia renal. Glick y cols<sup>65</sup> han desarrollado una técnica de

muestras de orina percutáneas con medida de ciertos parámetros urinarios. La orina fetal es baja en sodio y está diluida en relación al plasma. (Tabla 1).

	<b>Función renal postparto</b>	
	<b>Buena</b>	<b>Mala</b>
<b>Volumen líquido amniótico</b>	Normal o ↓ moderada	↓ Moderada o severa
<b>Apariencia en la ecografía</b>	Normal o ↑ ecogenicidad leve	↑↑↑ Ecogenicidad o quistes
<b>Orina fetal</b>		
<b>Sodio (mEq/l)</b>	<100	>100
<b>Cloro (mEq/l)</b>	<90	>90
<b>Osmolaridad (mOsm/l)</b>	<210	>210
<b>Diuresis (ml/h)</b>	>2	<2

**Tabla 1: Valoración de parámetros prenatales para predecir la función renal postnatal.**

Una pérdida alta de sodio y una orina isostenúrica sugieren una mala función renal. En estos casos se plantean la posibilidad de un drenaje prenatal.

Ninguno de estos datos, sin embargo, relacionan si la intervención prenatal o el manejo precoz postnatal supone alguna diferencia en cuanto a la evolución de la función renal a largo plazo. Quizás el hallazgo más objetivo que sugiere una intervención prenatal sería considerar cuando un feto con hallazgos de obstrucción infravesical tiene un líquido amniótico normal inicialmente pero en el seguimiento desarrolla oligoamnios. Una consideración adicional sería el posible beneficio de proteger al feto de la hipoplasia pulmonar.

## ***Pronóstico***

Las primeras series publicaban una tasa de mortalidad del 50% al final de la adolescencia. En todas las series el pronóstico se relaciona con el nadir de la creatinina plasmática (Cr). Warshaw y cols<sup>13</sup> observaron que los lactantes con una Cr menor a 1 mg/dl al año de edad generalmente evolucionaban bien, aunque este nivel no significaba una función renal satisfactoria a largo plazo. La realidad es que muchos niños con VUP tienen grados significativos de displasia renal y desarrollan una pérdida progresiva de función renal a lo largo de la vida<sup>15, 38, 66, 67</sup>. El diagnóstico precoz, el control de la infección, la cirugía apropiada y selectiva, el reconocimiento y manejo de las anomalías urodinámicas, el manejo nefrológico y los avances en la diálisis y el trasplante han aumentado la supervivencia de estos pacientes<sup>54</sup>.

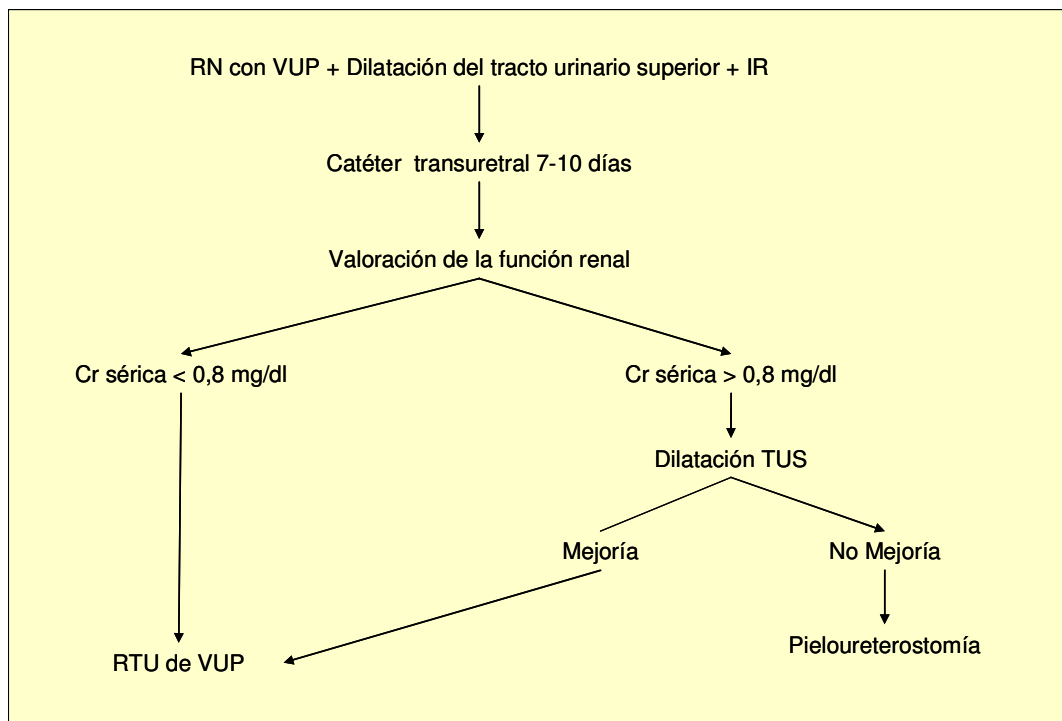
## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Analizamos de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes seguidos en la Consulta de Nefrología Infantil del Hospital Universitario La Paz con el diagnóstico de VUP.

Los criterios de selección para incluir en el estudio fueron:

- Diagnóstico y desobstrucción inicial a una edad inferior a 6 meses.
- Tratamiento quirúrgico en nuestro Centro por el Servicio de Urología Infantil.

El tratamiento quirúrgico inicial se ha seguido según el algoritmo publicado en el año 2004<sup>68</sup> (Figura 5).



**Figura 5:** Algoritmo del tratamiento inicial de las VUP. (IR:Insuficiencia renal,TUS: tracto urinario superior)

En la Figura 6 se dibuja un esquema de la pieloureterostomía que se realiza en nuestro hospital, donde a diferencia de la ureterostomía convencional, la pelvis se abre directamente a la piel, disminuyendo el riesgo de estenosis.



**Figura 6:** Esquema de la pieloureterostomía cutánea.

Hemos recogido los datos iniciales al diagnóstico y hemos analizado los datos de función renal inicial, postdesobstrucción, al año, 2, 5, 10, 15 años y al final de la evolución. Los niños que desarrollan insuficiencia renal terminal se valoran hasta el momento que precisan tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante.



Consideramos insuficiencia renal una cifra de creatinina (Cr) superior a 0,6 mg/dl en el primer año de vida y a partir del primer año un Filtrado glomerular estimado (FGE) por la fórmula de Schwartz <sup>69</sup>. inferior a 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El valor de Cr postdesobstrucción se ha considerado como el nadir de la Cr, expresada como la mínima cifra alcanzada tras la desobstrucción durante el primer año de vida.

Clasificamos el reflujo vesicoureteral (RVU) en 5 grados, de acuerdo a la Clasificación Internacional <sup>70</sup>.

Para la valoración del daño parenquimatosos analizamos los hallazgos en la gammagrafía renal con ácido dimercapto succínico marcado con TC<sup>99</sup> (DMSA) según la clasificación de Goldraich<sup>71</sup>

Tipo 1	No más de 2 áreas cicatriciales
Tipo 2	Más de 2 cicatrices con áreas de parénquima renal normal entre ellas.
Tipo 3	Daño generalizado, con contracción de todo el riñón, con o sin cicatrices en el contorno renal.
Tipo 4	Riñón terminal, con poca o ninguna captación en el DMSA

**Tabla 2: Clasificación del daño renal<sup>71</sup>**

La longitud de los riñones se ha valorado mediante el z-score según las tablas de normalidad de nuestro centro.

En el desarrollo ponderoestatural hemos analizado el índice nutricional y el z-score para el peso y la talla según las tablas de Tanner<sup>72</sup>

### ***Análisis estadístico***

Los datos se han procesado informáticamente mediante una base de datos Microsoft Access, importada posteriormente para el tratamiento estadístico en el programa SPSS 14.

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media, mediana, error típico de la media y rango.

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentajes.

La t de student para muestras pareadas fue usada para comparar las variables en los distintos momentos del estudio. Los datos entre grupos fueron analizados mediante el análisis de la varianza (ANOVA de 1 factor) junto con la prueba de Levene sobre homogeneidad de la varianza utilizando el estadístico de Bonferroni para las comparaciones múltiples post-hoc.

El test de Fisher fue usado para comparar las variables categóricas. El efecto de las variables clínicas sobre el pronóstico fue analizado por el test de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Las curvas de supervivencia han sido calculadas mediante la estimación de Kaplan-Meier y se han comparado usando el test log-rank de Mantel\_Cox.

Hemos considerado el valor significativo de  $p < 0,05$ .

## **OBJETIVOS**

## ***OBJETIVO PRINCIPAL***

El objetivo principal de este trabajo es conocer la evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico precoz de VUP.

Los parámetros de interés son:

- Mortalidad
- Función renal:
  - Incidencia de IRC
  - Incidencia de IRT
- Desarrollo ponderoestatural.
- Incontinencia

## ***OBJETIVOS SECUNDARIOS***

Intentar identificar los parámetros predictivos que nos ayuden a establecer un pronóstico y modificarlo si es posible.

Los parámetros de interés son:

- Tipo de cirugía
- Función renal inicial
- Reflujo vesicoureteral
- Infección del tracto urinario
- Proteinuria

## **RESULTADOS**

## Hallazgos Iniciales

Analizamos los datos de 77 pacientes con VUP diagnosticados desde 1974 hasta el 2005. Las fechas de diagnóstico se muestran en la Figura 7:

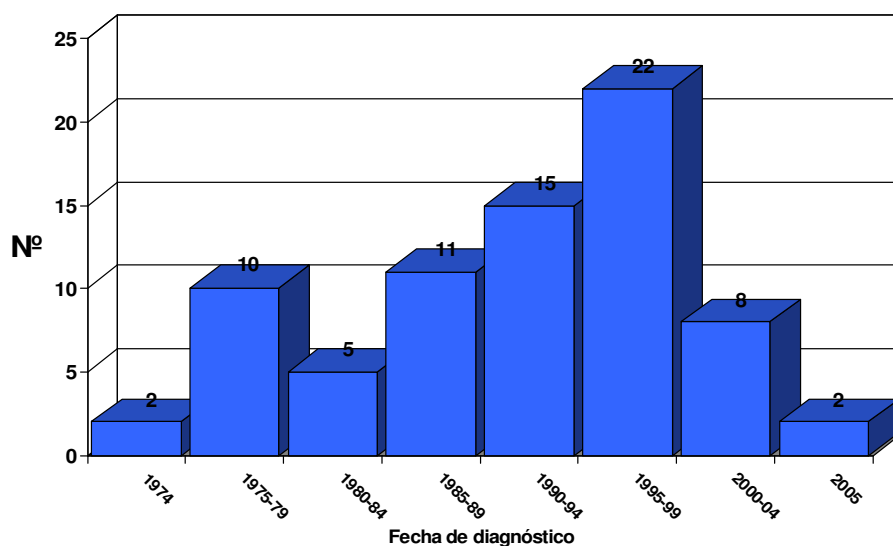


Figura 7: Fechas de diagnóstico de las VUP en los 77 niños.

El 50,8% de los niños se diagnosticó en el primer día de vida y solamente tres lo fueron por encima de los 3 meses (Figura 8)

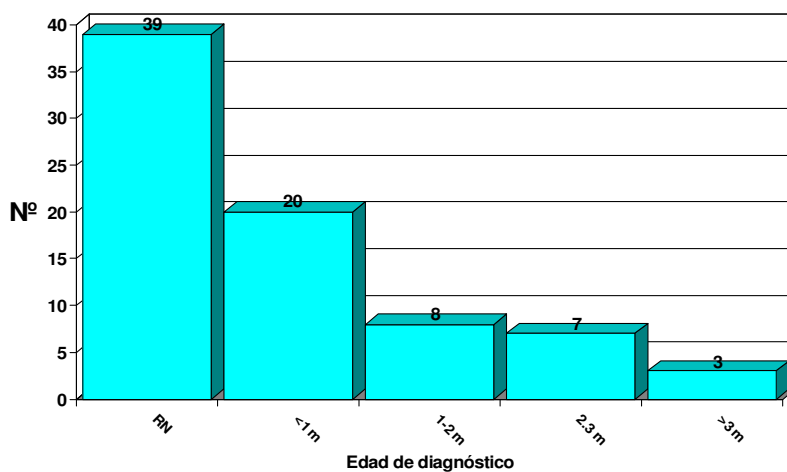


Figura 8: Edad de diagnóstico de los 77 niños.

El motivo del diagnóstico ha sido: ecografía prenatal 49,4%, ITU 20,8% y otras causas un 29,9%. En este último grupo se incluyen: distensión y/o masa abdominal, sepsis, deshidratación, hematuria macroscópica y oliguria. Si analizamos por fechas encontramos que antes de la década de los 90 sólo un 10,7% tuvo diagnóstico prenatal, elevándose al 73,7% en los 90 y al 90,9% a partir del año 2000.

En 69 hemos podido recoger datos de función renal en los primeros 15 días de vida y hemos constatado insuficiencia renal en 52 (67,%%). Si valoramos el momento del diagnóstico recogimos la cifra de Cr en 75 del total de 77 pacientes con una tasa de insuficiencia renal de 76,6 % (59/75).

La técnica de desobstrucción inicial fue; derivación alta mediante pieloureterostomía cutánea en 40 (51,9%), ablación primaria uretral (RTU) en 33 (42,9%), vesicostomía en 2 (2,6%) y otros 2 casos en los que inicialmente se realizó RTU pero fueron al poco tiempo derivados mediante pieloureterostomía bilateral en uno de ellos y unilateral en otro. De los 74 niños vivos al final de la evolución, en 40 sólo se ha hecho una RTU de las válvulas, 27 han precisado 2 RTU y en 7 casos se han realizado 3 ó mas RTU.

Reflujo vesicoureteral (RVU) inicial presentan 54 (70,1%), en 21 niños unilateral (27,3%) y en 33 (42,9%) bilateral o a riñón único, en 29 de ellos el RVU era bilateral de alto grado (Grados IV y V).

En el estudio inicial 68 pacientes (88,3%) tienen daño parenquimatoso bilateral, sólo 1 caso no presenta cicatrices en ninguno de los riñones. La afectación parenquimatosa según la clasificación de Goldraich<sup>71</sup> se resume en la Tabla 3:

Grados Riñón Derecho						
		0	1	2	3	4
Grados Riñón izquierdo	0	1	1	2	0	0
	1	1	2	4	3	3
	2	1	0	5	9	4
	3	0	2	4	2	9
	4	2	5	5	4	8

**Tabla 3: Grado de afectación parenquimatosa según la clasificación de Smellie.**

En 39 riñones (27%) existe una afectación difusa grado 4 del parénquima renal. No hemos encontrado diferencia significativa entre el grado de cicatriz y el grado de RVU.

La cifra media de Cr al diagnóstico es  $1,79 \pm 1,41$  mg/dl con una mediana de 1,5 mg/dl y tras la desobstrucción inicial  $0,86 \pm 1,09$  mg/dl con una mediana de 0,5 mg/dl. De una forma gráfica esto queda reflejado en la Figura 9.



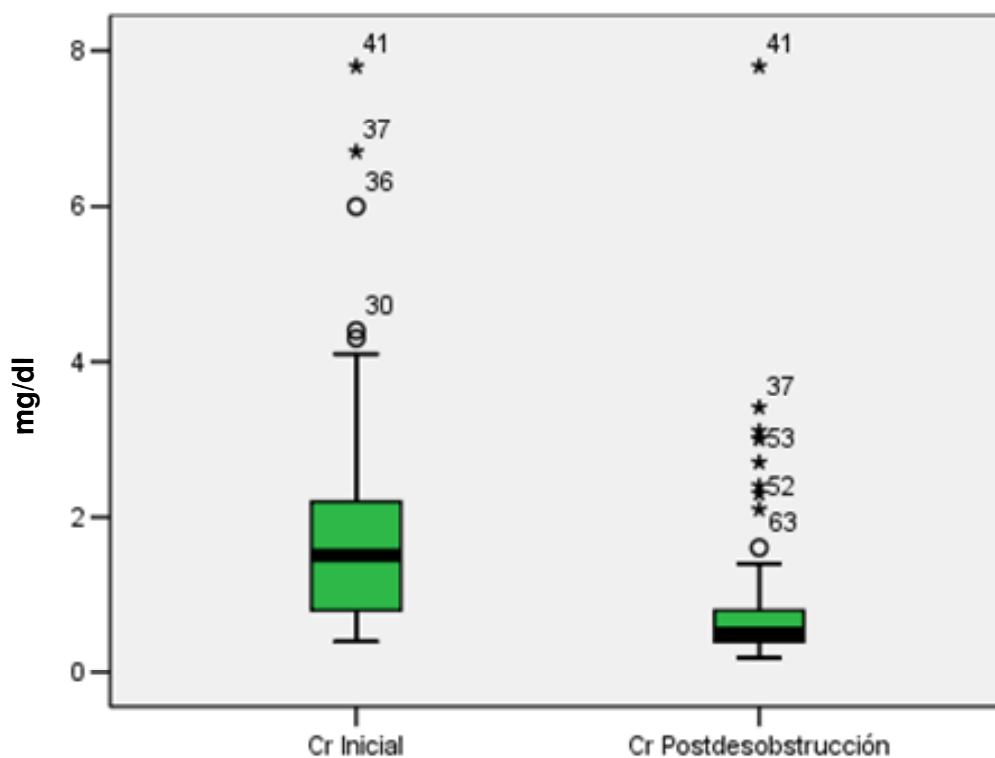


Figura 9: Cifra de Cr al diagnóstico y tras la desobstrucción.

La media de Cr inicial en el grupo con derivación fue  $2,36 \pm 1,6$  mg, significativamente superior ( $p < 0,001$ ) al grupo en que se realizó RTU  $1,07 \pm 0,64$  mg/dl. La media postdesobstrucción en los derivados fue  $1,15 \pm 1,37$  mg/dl y  $0,5 \pm 0,24$  en el otro grupo ( $p = 0,009$ ). (Figura 10).

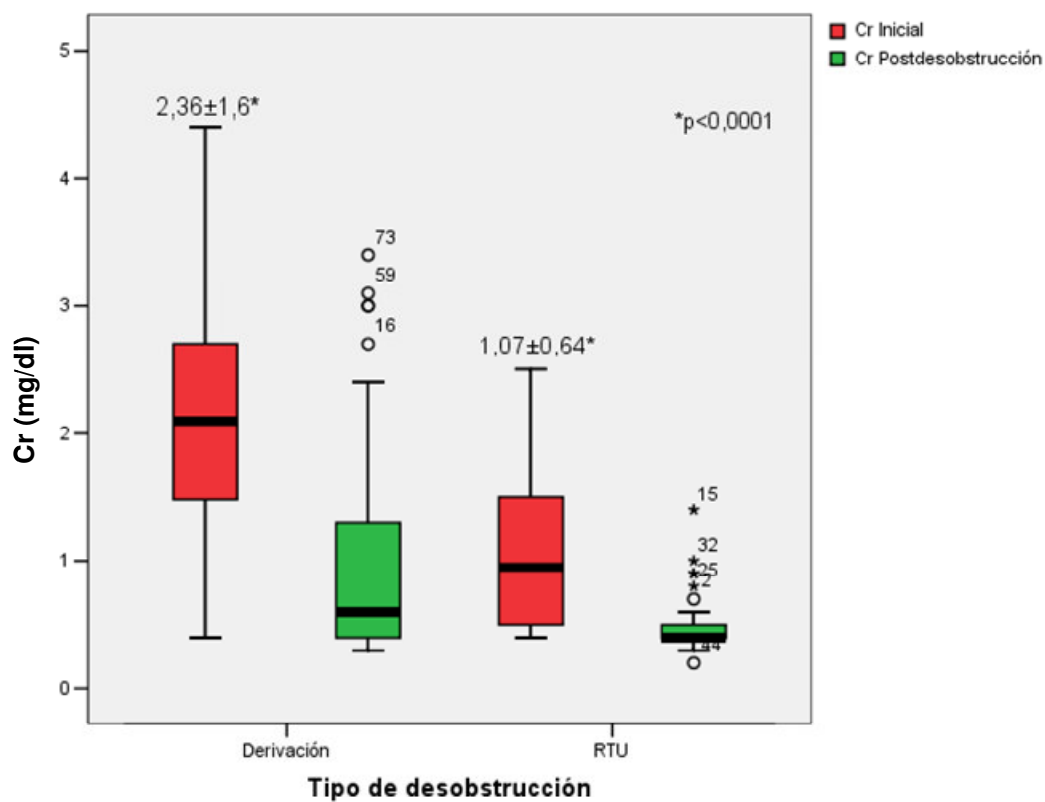


Figura 10: Cr inicial y postdesobstrucción según el tipo de cirugía inicial, derivación urinaria o resección transuretral (RTU).

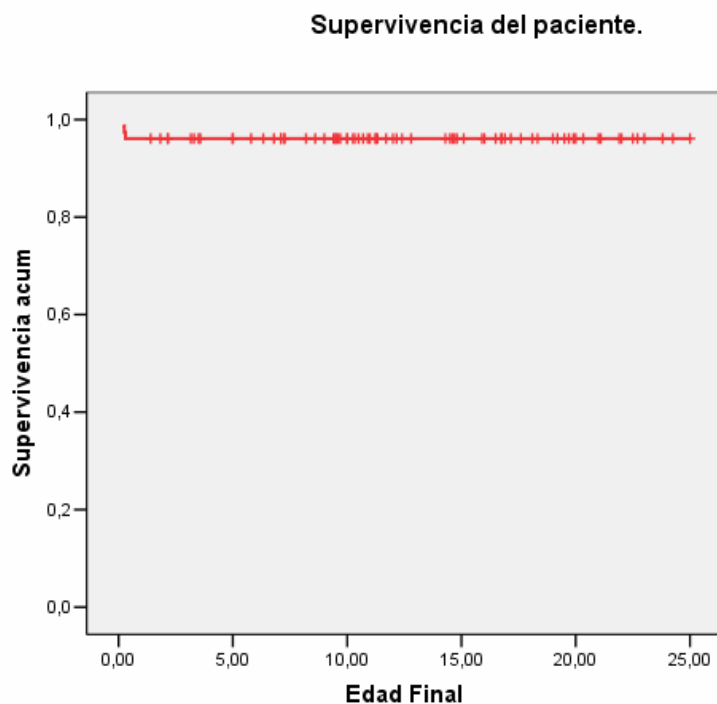
El descenso de la Cr en el grupo con derivación es  $1,19 \pm 0,86$  mg/dl frente a  $0,59 \pm 0,56$  en el grupo con RTU ( $p=0,01$ )

## ***Evolución***

### **Mortalidad y tiempo de evolución**

En nuestra serie han fallecido 3 niños (3,9%), 2 de ellos debutaron a los 15 días de vida con un cuadro clínico de sepsis e insuficiencia renal severa. Se les realizó pieloureterostomía cutánea, pero fallecieron en el contexto de un fallo multiorgánico secundario al cuadro séptico. El tercer niño debutó al mes de vida en IRT con oligoanuria y falleció por edema agudo de pulmón.

La curva actuarial de supervivencia del paciente nos muestra una probabilidad de supervivencia a los 20 años de 96,1%. (Figura 11).



**Figura 11: Curva de supervivencia actuarial del paciente**

En los otros 74 niños hemos considerado el tiempo de evolución hasta el momento en que perdemos el seguimiento o el momento de entrada en tratamiento sustitutivo en los pacientes que han evolucionado a insuficiencia renal terminal (IRT). El tiempo medio de evolución ha sido  $11,18 \pm 7$  años, con una mediana de 10,9 años y un rango entre 15 días y 25 años. (Figura 12)

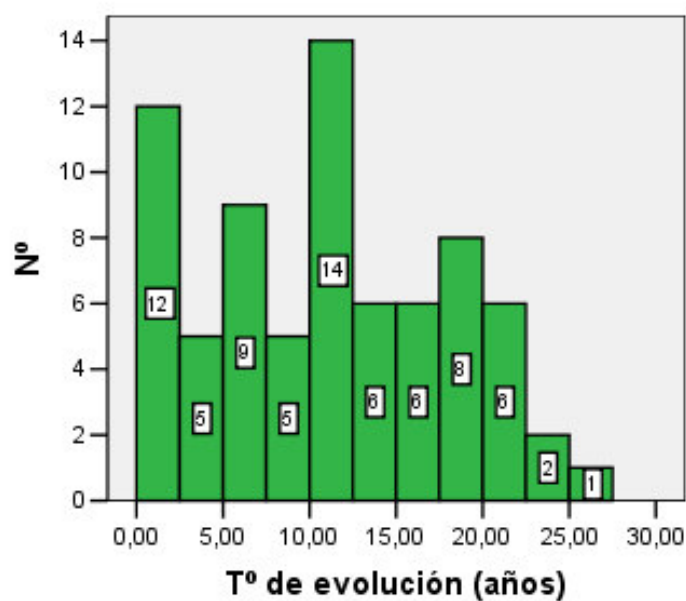


Figura 12: Histograma del tiempo de evolución.

En 66 casos (89%) el seguimiento ha sido superior a 5 años y en 49 (66%) superior a 10 años.

## Infección del tracto urinario

ITU a lo largo de la evolución han tenido 65 niños (84,4%), en 16 fue el motivo del diagnóstico, la cifra media de ITUs totales durante el seguimiento ha sido  $2,84 \pm 2,9$  (rango 1-15). La edad media de la primera ITU es  $4,3 \pm 10$  meses con un rango entre el primer día de vida y los 6 años, y una mediana de 1 mes.

En la Tabla 4 analizamos el número de ITUs en los puntos de corte del estudio, excluyendo las del diagnóstico.

	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>% niños con ITU</b>
<b>1º año de vida</b>	<b>1,01<math>\pm</math>1,4***</b>	50
<b>1-2 años</b>	0,53 $\pm$ 0,9	36,4
<b>2-5 años</b>	0,27 $\pm$ 0,6	19,6
<b>5-10 años</b>	0,34 $\pm$ 0,6	25,5
<b>10-15 años</b>	0,31 $\pm$ 0,7	19,2

\*\*\*  $p < 0,05$  con todos los grupos.

**Tabla 4: Nº de ITUs en los distintos momentos de la evolución y porcentaje de niños con ITU.**

Durante el seguimiento 65 niños tuvieron ITU con clínica de pielonefritis aguda (PNA) con una media de episodios de  $2,42 \pm 1,8$ .

Hemos comparado el número ITUs y el de PNA entre los grupos con derivación y con RTU y no hemos encontrado una diferencia significativa (Tabla 5):

	RTU	Derivación	p
<b>ITU</b>	2,82±3	2,86±2,9	0.957
<b>PNA</b>	2,39±1,8	2,45±1,9	0.908

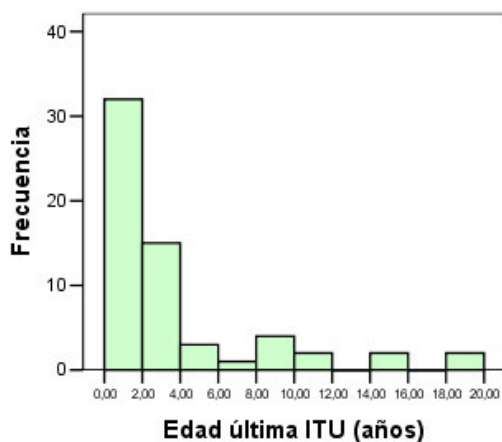
**Tabla 5: Incidencia de ITU y PNA según el tipo de cirugía inicial.**

Sí hemos encontrado diferencia en el número de ITUs con la presencia o no de RVU (Tabla 6):

	Nº de ITUs	p
<b>No RVU</b>	2±1,47	0,03
<b>RVU uni ó bilateral</b>	3,2±3,3	

**Tabla 6: Nº de ITUs según la existencia o no de RVU**

La edad de presentación del último episodio de ITU ha sido muy variable con una media de  $3,3 \pm 4,6$  años, y se ha distribuido como sigue (Figura 13):



**Figura 13: Edad del último episodio de ITU**

Analizamos la edad de la última ITU en función de la presencia o no de RVU y del tipo de desobstrucción, encontrando una edad superior en el grupo con RVU con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 7).

	<b>Edad última ITU (años)</b>
<b>No RVU</b>	$1,68 \pm 2,4$
<b>RVU uni ó bilateral</b>	$3,9 \pm 5,1$
<b>P</b>	0,024

**Tabla 7: Edad de la última ITU según la presencia o no de RVU.**

Cuando valoramos el tipo de desobstrucción encontramos también diferencias significativas, con una edad mayor de la última ITU en el grupo con derivación, pero esta diferencia sólo existe en el grupo con RVU (Tabla 8).

	<b>Edad última ITU (años)</b>	<b>No RVU</b>	<b>RVU Uni ó bilateral</b>
<b>Derivación</b>	4,72±5,6	1,2±1,4	5,5±6
<b>RTU</b>	1,7±2,32	1,9±2,8	1,6±2
<b>P</b>	0,009	0,539	0,004

**Tabla 8: Edad de la última ITU según la cirugía inicial y la presencia o no de RVU.**

En todos los niños se inició quimioprofilaxis tras el diagnóstico de VUP y se ha mantenido durante una media de 5,53±3,4 años (mediana 4,7 años). En los últimos años la tendencia es a suspender la profilaxis más precozmente. Comparamos la edad de suspensión entre el grupo diagnosticado antes y después de los 90; en el primer grupo la quimioprofilaxis se suspendió a una media de 7,4±4,2 años y en el segundo a 4,4±2,1 años con una p=0,001. Aunque el número de pacientes por encima del 2000 es pequeño también se observa una disminución en la edad de suspensión de la profilaxis a 3,1±0,4 años, aunque ya no hay diferencia significativa en relación a los diagnosticados en los 90.



## Continencia urinaria

De los 63 niños mayores de 3 años al final del seguimiento, hemos podido recoger el dato del control de esfínter urinario en 59. A una edad media final de  $13,4 \pm 5,7$  años, el 98,3% controlan el esfínter urinario durante el día y 91,5% durante la noche. Los 5 casos que no han conseguido el control nocturno tienen una edad media de  $6,59 \pm 6,33$  años (2 son menores de 5 años).

La edad media de control de esfínter urinario diurno ha sido  $4,03 \pm 2,3$  años con un rango que varía desde los 2 hasta los 13 años. En cuanto al control nocturno la media es  $4,9 \pm 2,8$  años (2-13 años). El 89% de los casos consigue el control diurno antes de los 5 años y un 67% consigue el control nocturno antes de esa edad (Figura 14).

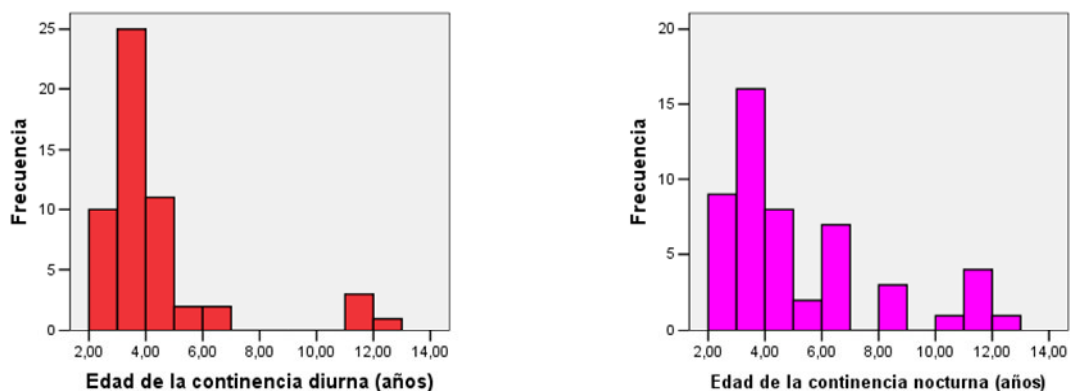


Figura 14: Edad de la continencia diurna y nocturna.

Se ha analizado la edad de la continencia en función del tipo de desobstrucción inicial. La edad de la continencia diurna para el grupo con derivación externa de la vía urinaria fue  $4,54 \pm 2,76$  años, frente a  $3,49 \pm 1,66$  años, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,094$ ). Para la continencia nocturna si hemos encontrado diferencias significativas, siendo la edad para el grupo derivado de  $5,98 \pm 3,13$  años frente a  $3,79 \pm 1,95$  años ( $p=0,004$ ) (Figura 15).

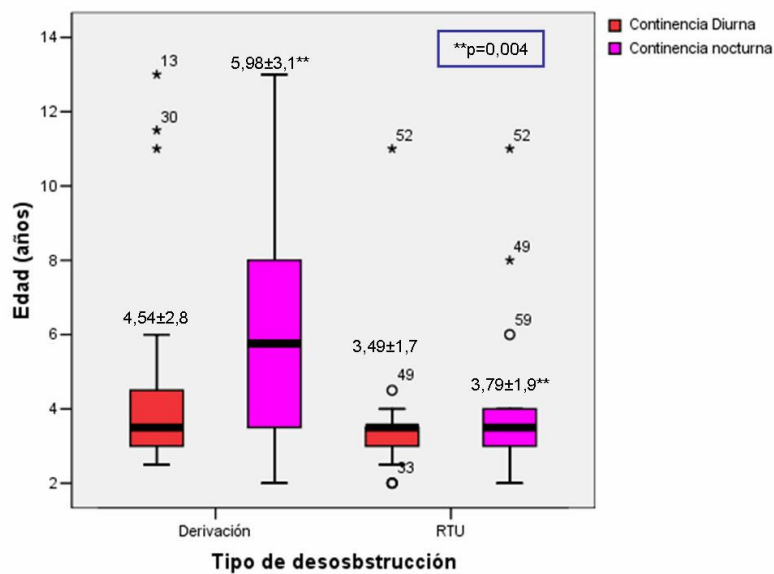


Figura 15: Comparación de la edad de la continencia diurna y nocturna según el tipo de cirugía inicial.

En 31 casos con estudio urodinámico no hemos encontrado diferencias en la edad del control voluntario de esfínter entre los que tenían vejiga normal o patológica, ni en los que han precisado oxibutinina a lo largo de la evolución, aunque estos resultados no son valorables por el escaso número de casos en alguno de los grupos.

## Disfunción vesical

En 39 niños se ha realizado estudio urodinámico, siendo normal en 9 (otros 16 tienen flujometría normal). En 30 hemos encontrado distintas anomalías vesicales (Tabla 9):

Tipo de vejiga	Nº	Tratamiento con oxibutinina
Normal	9	2
Megavejiga	6	2
Vejiga inestable	20	11
Fallo miogénico	1	1
Baja acomodación	3	1

**Tabla 9: Clasificación de las vejigas según el estudio urodinámico.**

En otros 16 niños no se ha realizado urodinamia ya que no presentaban alteraciones miccionales y la flujometría ha sido normal, por lo que el porcentaje de alteración vesical ha sido 54,5%. No hemos podido sacar conclusiones porque la edad de la realización de la urodinamia ha sido variable y no se han hecho estudios evolutivos para valorar si ha habido cambios en el comportamiento vesical.

En 21 niños ha sido necesario tratamiento anticolinérgico con oxibutinina a una edad media de inicio del tratamiento de  $5,3 \pm 2,7$  años (mediana 4,2 años).

De los 13 niños con IRT, 8 tienen estudio urodinámico, 2 tienen urodinamia normal, 4 vejiga inestable, 1 baja acomodación y 1 megavejiga.

## **Anomalías funcionales tubulares**

La capacidad de concentración urinaria está disminuída en el 88% de los pacientes, siendo de grado moderado a severo en el 45,9% de los mismos.

En 35/77 niños (45,5%) ha sido necesario el tratamiento con aportes de sodio oral o parenteral, a lo largo de la evolución. En 18 niños esta pérdida de sodio la han presentado antes del año de edad. La edad media de inicio de los aportes de sal ha sido muy variable  $2,27 \pm 3,5$  años con una mediana de 1 año. En 13 casos además ha sido necesario el tratamiento con 9  $\alpha$ -fluorhidrocortisona.

El porcentaje de niños con suplementos de sal se mantiene estable a lo largo de la evolución (19,2 – 26,5%). (Figura 16).

La alteración tubular más frecuente encontrada es la acidosis metabólica que presentan el 65% de los pacientes al diagnóstico. A diferencia de la pérdida de sal esta acidosis en muchos casos es transitoria y el porcentaje de niños en tratamiento con bicarbonato disminuye a lo largo de la evolución.

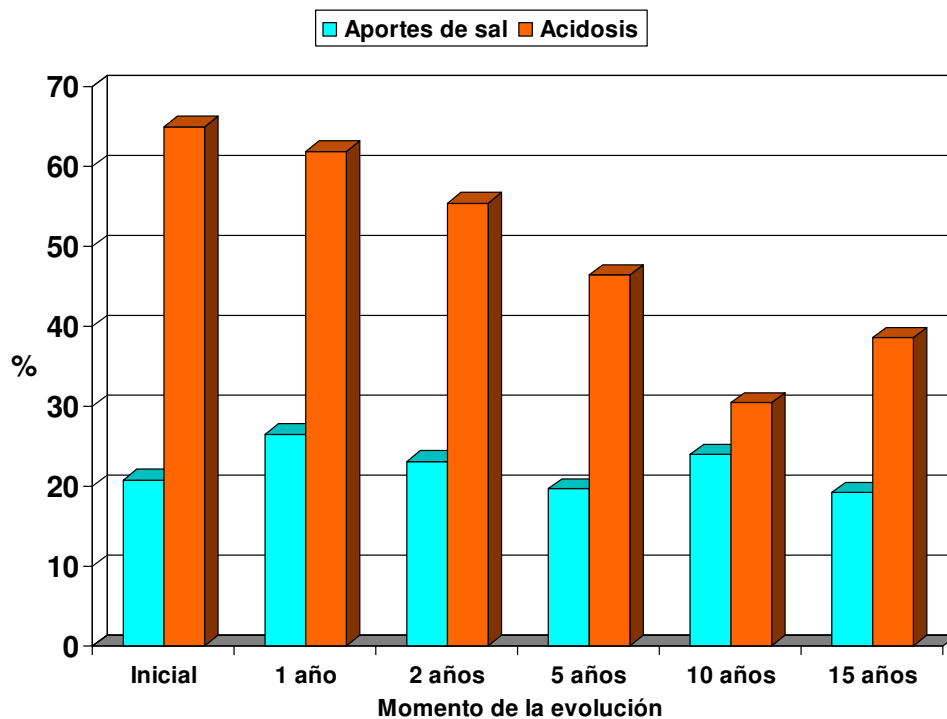


Figura 16: Porcentaje de niños que precisan aportes de sal o que presentan acidosis a lo largo de la evolución.

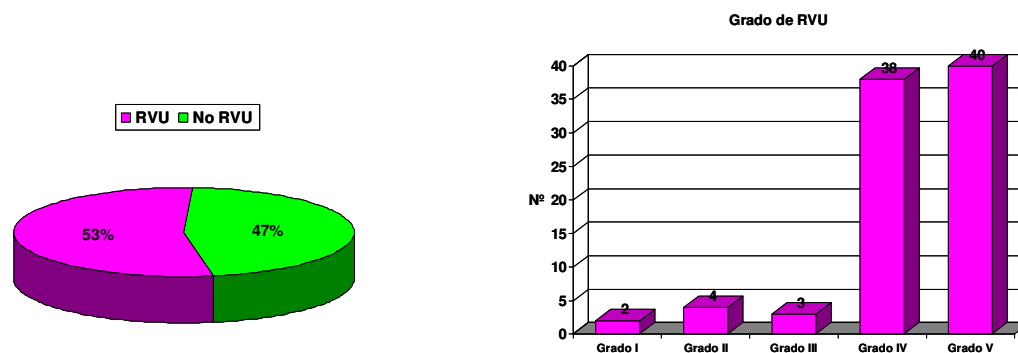
### Hipertensión arterial

Sólo 9 casos han presentado hipertensión arterial a lo largo de la evolución (11,7%). En 5 de ellos el debut de la hipertensión ocurrió en el primer trimestre de la vida, en dos en fase de insuficiencia renal severa y en 1 en la adolescencia. Al final del estudio evolutivo mantienen HTA 2 pacientes con IRT y 1 con IRC leve.

## Reflujo vesicoureteral

Como se ha descrito previamente, reflujo vesicoureteral inicial presentaron 54 niños (70,1%), en 21 unilateral (27,3%) y en 33 (42,9%) bilateral o a riñón único, en 29 de estos 33 el RVU era bilateral de alto grado (Grados IV y V).

De las 154 unidades renales, 87 presentan RVU inicial (56,5%). La distribución por grado se refleja en la Figura 17:



**Figura 17: Incidencia y grados de RVU en el estudio inicial.**

Cirugía antirreflujo se ha realizado en 13 niños a una edad media de  $3,55 \pm 3,7$  años. En 11 casos se ha hecho reimplantación ureteral, todos ellos



antes de la década de los 90. Desde entonces sólo dos pacientes han sido intervenidos, uno mediante reimplantación como preparación para trasplante y otro por inyección endoscópica por PNA de repetición. Además en 9 niños con RVU severo asociado a riñón atrófico se ha realizado nefrectomía.

De los 54 niños con RVU inicial, podemos valorar la resolución del RVU en 45, se ha resuelto en 31 y persiste unilateral en 7 y bilateral en otros 7. En 5 de los niños con RVU persistente se había realizado cirugía antirreflujo.

Analizamos también cual es la situación final en cuanto a RVU en 22 casos con CUMS de control y que no tenían RVU inicial. Sólo 2 tienen RVU bilateral o a riñón único al final de la evolución.

## Daño parenquimatoso renal

Como ya se ha comentado, en el primer estudio sobre el parénquima renal, el 88,3% de los pacientes presenta afectación parenquimatosa bilateral en el momento del diagnóstico (Tabla 10)

Grados Riñón Derecho						
		0	1	2	3	4
Grados Riñón izquierdo	0	1	1	2	0	0
	1	1	2	4	3	3
	2	1	0	5	9	4
	3	0	2	4	2	9
	4	2	5	5	4	8

Tabla 10: Grados de afectación parenquimatosa.

En la Tabla 10 podemos ver cómo 23 niños (en morado) tienen afectación renal muy severa con grado 3 y/o 4 en ambos riñones.

No hemos encontrado correlación significativa entre la existencia de cicatriz inicial con la presencia o no de RVU, así como tampoco entre el grado de cicatriz y el grado de RVU. El 42% de los riñones con cicatrices no presentaba

RVU inicial. La relación entre el grado de cicatriz y el grado de RVU lo registramos en la Tabla 11. De las 48 unidades renales con cicatrices grado 4 de la clasificación de Smellie, en 33 se asociaban a RVU de alto grado (grados IV y V), 2 a grados leves y 13 no se asociaban a RVU.

		Grados de RVU					
		0	1	2	3	4	5
Grados Cicatriz	0	6	0	0	0	3	0
	1	11	1	0	0	6	5
	2	22	0	2	1	7	7
	3	15	1	0	2	8	9
	4	13	0	2	0	14	19

**Tabla 11: Tabla de contingencia entre grado de cicatriz y grado de RVU.**

En 23 niños se ha realizado nefrectomía, 10 del lado derecho y 13 izquierdo. Todos ellos con riñón atrófico grado 4 de la clasificación de Goldraich y en 9 asociados a RVU grados IV y V. El estudio anatomopatológico diagnosticó displasia corticomedular en 15 riñones, asociado a lesiones de pielonefritis crónica en 5. En 1 caso se trataba de una displasia renal multiquística y en 7 se trataba de una esclerosis total con lesiones de pielonefritis crónica atrófica.

Al final del estudio no hemos observado progresión en la afectación parenquimatosa valorada por Tc-DMSA. De los 52 pacientes en los que no se ha realizado nefrectomía, 1 persiste con ambos riñones normales y 7 con afectación unilateral. En 12 existe participación bilateral grado 3 y 4. En los 23 niños con riñón único en 10 hay afectación grave 3 ó 4.

También hemos analizado el z score de la longitud renal en los distintos puntos de corte del estudio. No hemos observado cambios significativos en la longitud de los riñones a lo largo de la evolución. (Figura 18).

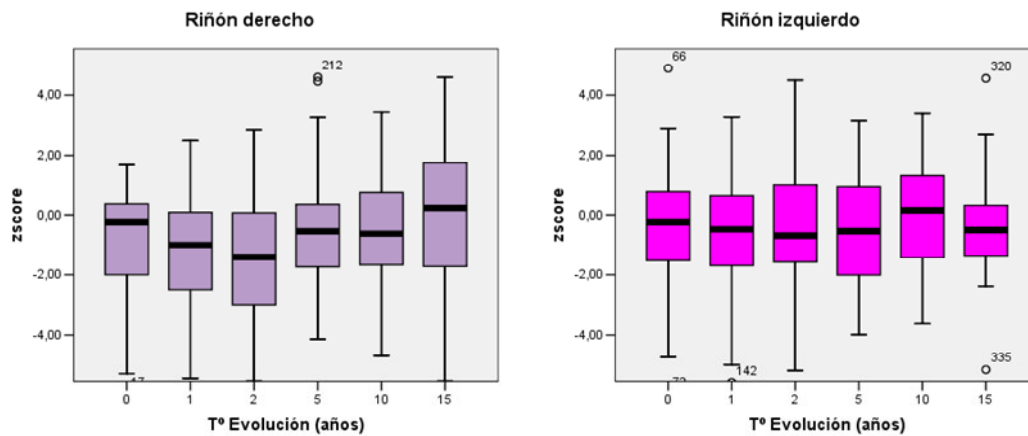


Figura 18; Evolución del z-score de la longitud renal a lo largo de la evolución.

En 73,6% de los pacientes encontramos alteración de la ecogenicidad renal, en 52,8% del total bilateral y en 20,8 unilateral. Mala diferenciación corticomedular en el 69%, 46,5% bilateral y 22,5% unilateral. Al ser un estudio retrospectivo no hemos podido analizar su correlación con los hallazgos del DMSA ya que los datos no eran simultáneos.

## Desarrollo ponderoestatural

Hemos analizado los z scores para peso y talla y el índice nutricional y hemos observado una mejoría en todos ellos comparando el estudio inicial y el final del seguimiento con diferencias claramente significativas para el peso y el IN y algo menor para la talla. Tabla 12

	Inicial	Final	p
<b>Peso</b>	-1,05±1,02	0,23±1,34	<0,0001*
<b>Talla</b>	-0,34±1,26	-0,05±1,14	0,048*
<b>I.Nutricional</b>	86,38±11,39	104,8±18	<0,0001*

**Tabla 12: z-score para peso, talla e índice nutricional al inicio y al final de la evolución.**

En el análisis entre los grupos con derivación y con RTU, y encontramos que el grupo con derivación tenía unos índices de desarrollo ponderoestatural inferiores al grupo con RTU al inicio del seguimiento, aunque la diferencia sólo fue significativa en cuanto al índice nutricional. Estas diferencias desaparecen en el estudio final en cuanto a los tres parámetros analizados (Tabla 13).

		Inicial	p	Final	p
<b>Peso</b> zscore	Derivación	-1,25±0,89	0,052	0,04±1,48	0,131
	RTU	-0,79±1,12		0,52±1,1	
<b>Talla</b> zscore	Derivación	-0,49±1,2	0,262	0,03±1,22	0,455
	RTU	-0,15±1,32		0,17±1,05	
<b>I.Nutricional</b> %	Derivación	83,9±10,7	0,037*	101,9±18,6	0,096
	RTU	89,5±11,6		108,9±16,9	

**Tabla 13: Parámetros nutricionales al inicio y al final según el tipo de cirugía.**

La evolución global de estos parámetros en los distintos momentos de la evolución queda reflejada en la Figura 19.

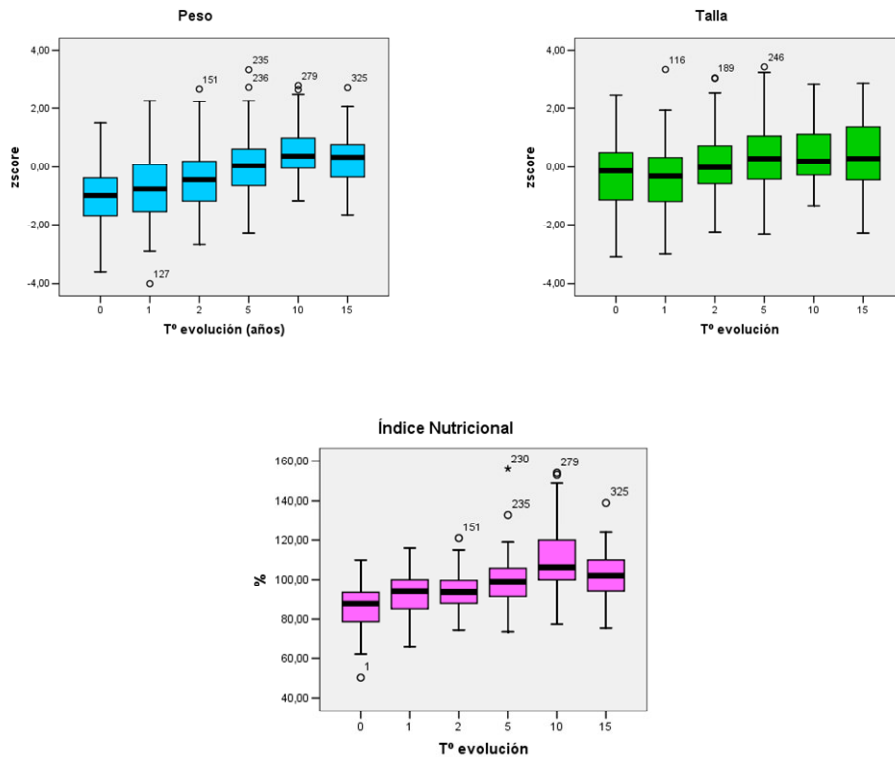


Figura 19: Evolución de los parámetros nutricionales.

Cuando estudiamos el desarrollo ponderoestatural en el momento evolutivo final entre los grupos que han desarrollado IRC y los que tienen un F.G. normal encontramos diferencias estadísticamente significativas para los z scores de peso y talla así como para el índice nutricional, aunque los valores de casi todos ellos se encuentren dentro de la normalidad. (Figuras 20 y 21)



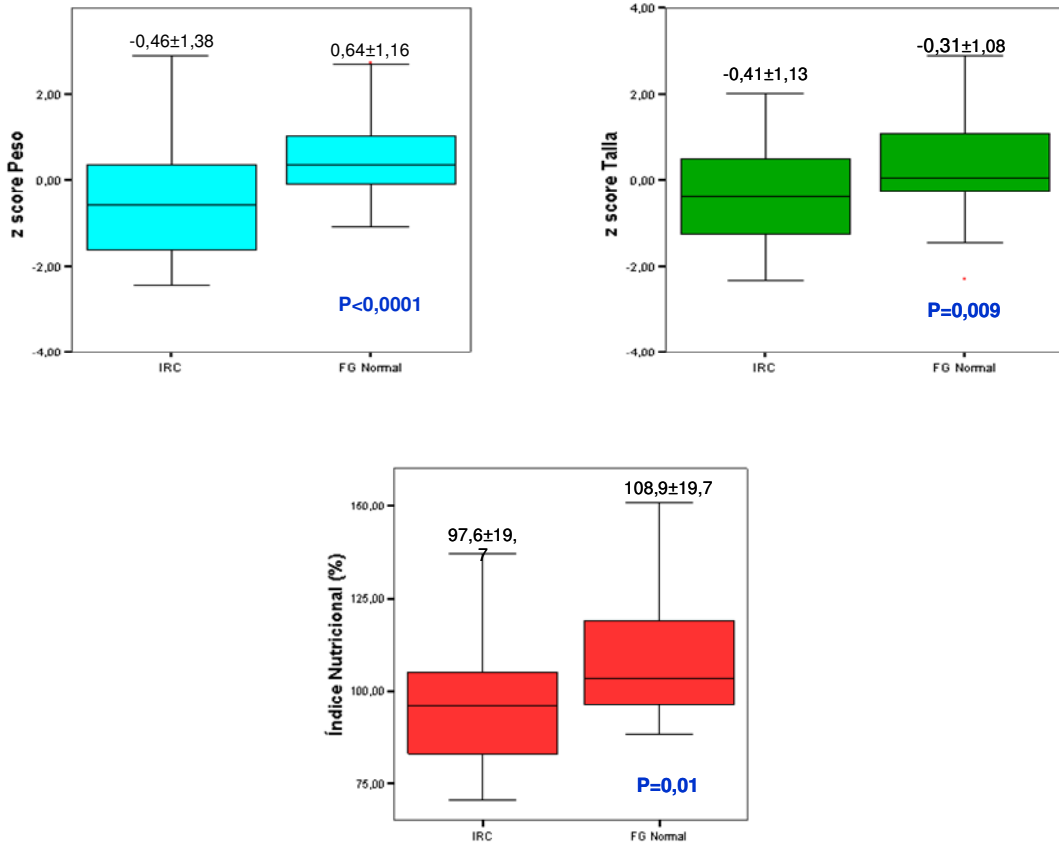


Figura 20: Evolución de los parámetros nutricionales según la función renal final.

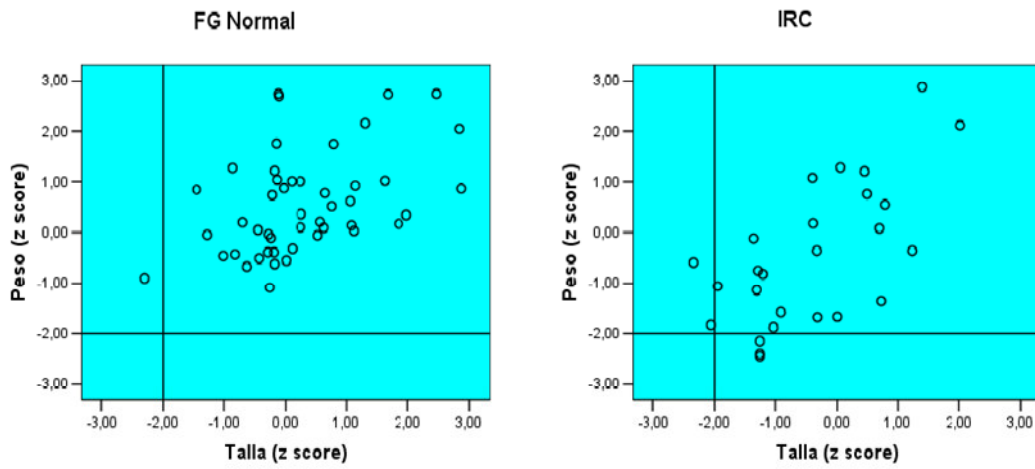


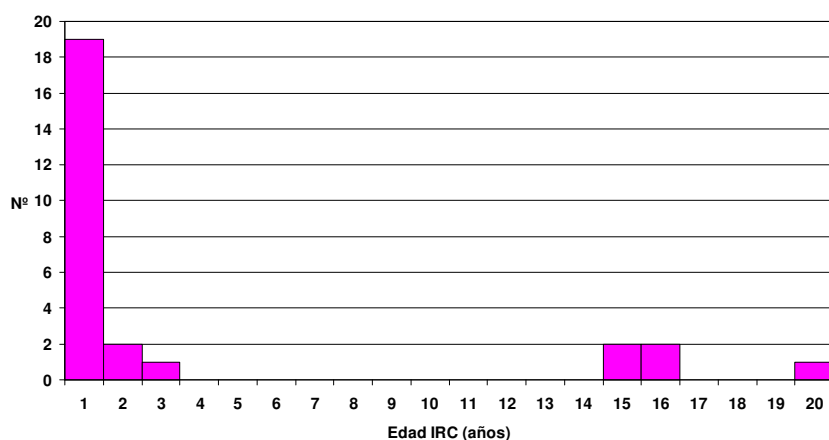
Figura 21: Representación mediante nube de puntos de los scores del peso y talla según el desarrollo o no de IRC.

## ***Función renal***

### **Insuficiencia Renal Crónica**

Al final del estudio evolutivo 27 niños tienen insuficiencia renal (35,1%), de los cuales 14 han evolucionado a la insuficiencia renal terminal, lo que representa un 18,7% del total de la serie.

Hemos considerado IRC cuando el FGE por la fórmula de Schwartz era inferior a 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o la cifra de creatinina era superior a las cifras normales para la edad del paciente. La edad media de inicio de la IRC fue 3,33±6,44 años, con una mediana de 0,08 años. La distribución por edades del inicio de la IRC queda reflejada en el histograma de la Figura 22:

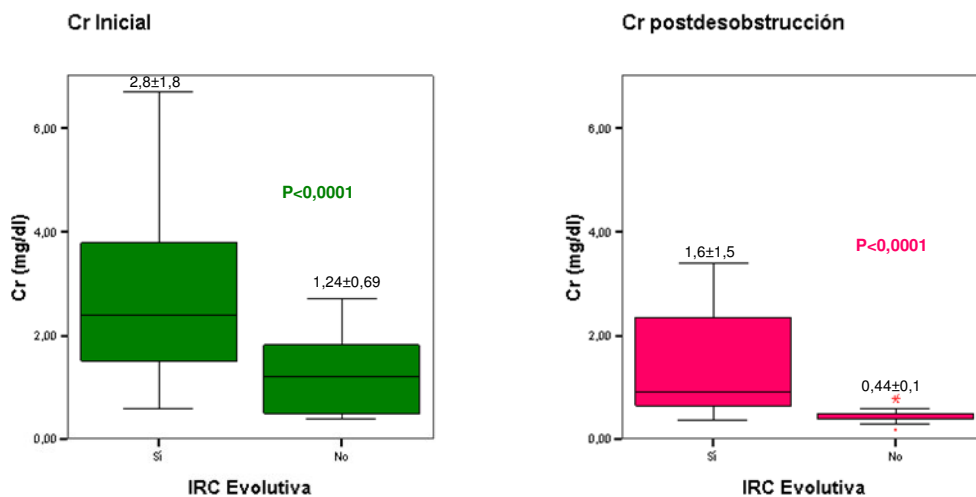


**Figura 22: Edad de inicio de la IRC.**

En este gráfico observamos que el 70,4% están en IRC en el primer año de vida y un 81,5% antes del tercer año. Los que superan esta edad con FG normal no empeoran hasta el momento de la adolescencia.

En 26 de los 27 niños con IRC tenemos datos de Cr inicial y en todos ellos existía IR en el momento del diagnóstico.

En los niños que han desarrollado IRC a lo largo de la evolución, la cifra media de Cr inicial es  $2,8 \pm 1,8$  mg/dl (mediana 2,4 mg/dl) y la Cr postdesobstrucción  $1,64 \pm 1,56$  mg/dl (mediana 0,9), mientras que en el grupo de niños con FG normal la Cr inicial media fue  $1,24 \pm 0,69$  mg/dl con una Cr postdesobstrucción de  $0,44 \pm 0,1$  mg/dl, con unas diferencias estadísticamente muy significativas  $p < 0,0001$  para ambos parámetros. (Figura 23).



**Figura 23: Cr inicial y postdesobstrucción en los niños con IRC según hayan desarrollado o no IRC.**

En 20 de los 27 niños con IRC el procedimiento quirúrgico inicial fue la derivación urinaria (74,1%). Estudiamos los datos de función renal en el diagnóstico y tras la desobstrucción y encontramos que aquellos niños en los que se realizó derivación tenían un grado mayor de insuficiencia renal con una cifra media inicial de Cr de  $3,22 \pm 1,87$  mg/dl, significativamente superior a la Cr de aquellos en los que se realizó RTU, así mismo hemos comparado la cifra de Cr postdesobstrucción en estos grupos y encontramos una media de Cr para los derivados de  $1,93 \pm 1,72$  mg/dl frente a los no derivados de  $0,84 \pm 0,32$  mg /dl ( $p=0,013$ ). (Figura 24)

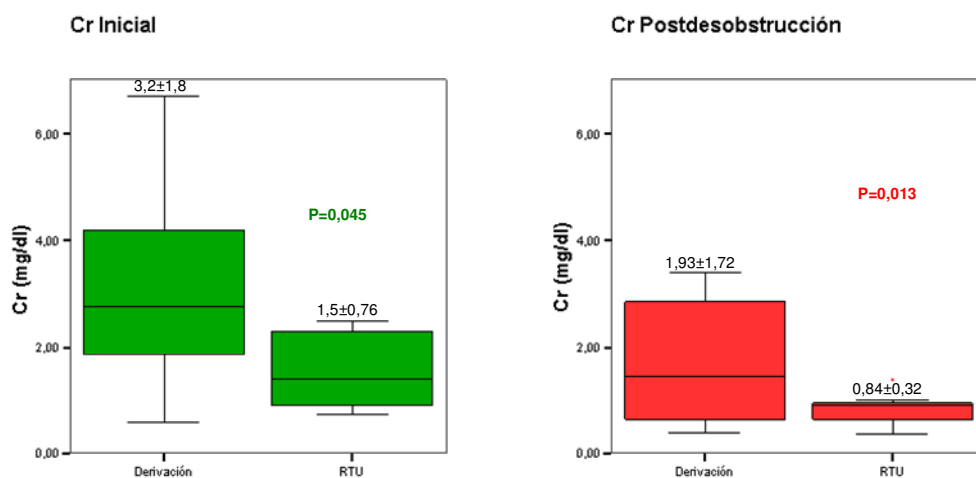


Figura 24: Cr inicial y postdesobstrucción según el tipo de cirugía.

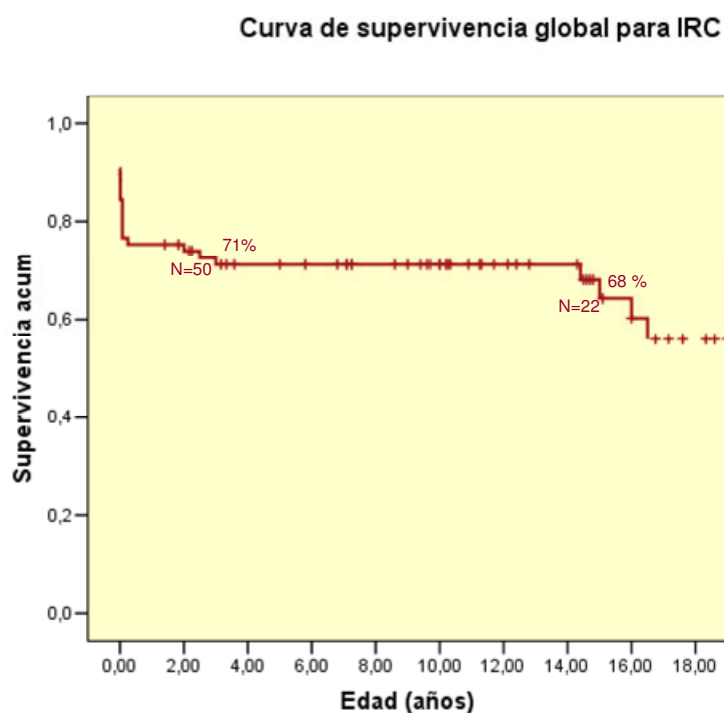
En los 50 niños que mantienen un FG normal la Cr fue inferior a 0,8 mg/dl tras la desobstrucción y en 49 de ellos inferior o igual a 0,6 mg/dl.

Si en el total de la población analizada consideramos como punto de corte una  $Cr \leq 1$  mg/dl, encontramos 64 niños, de los cuales 15 (23,4%) desarrollan IRC y 5 de ellos IRT.

### *Curvas de supervivencia actuarial para el desarrollo de IRC*

#### Supervivencia global

La probabilidad de mantener un Filtrado glomerular normal calculado por la curva de supervivencia de Kaplan-Meier es de 71,2% a los 3 años y disminuye al 64,2% a los 15 años de edad. (Figura 25).



**Figura 25: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC.**

## IRC según la cifra de Cr postdesobstrucción

Si analizamos la curva de supervivencia según la cifra de Cr postdesobstrucción encontramos que aquellos que tuvieron Cr superior a 1 mg/dl no alcanzan un FG normal y se mantienen en IRC desde el principio. En el grupo con Cr inferior a 0,5 mg/dl la probabilidad de mantener un FG normal a los 15 años es de un 85% frente a un 53% en el grupo con Cr entre 0,5 y 0,8 mg/dl. (Figura 26).

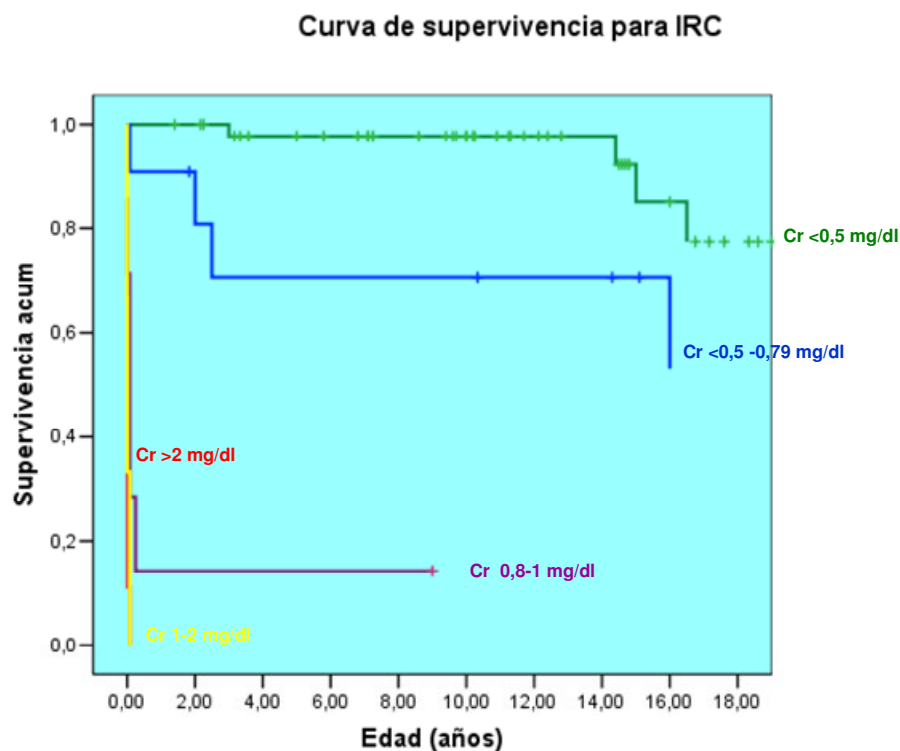
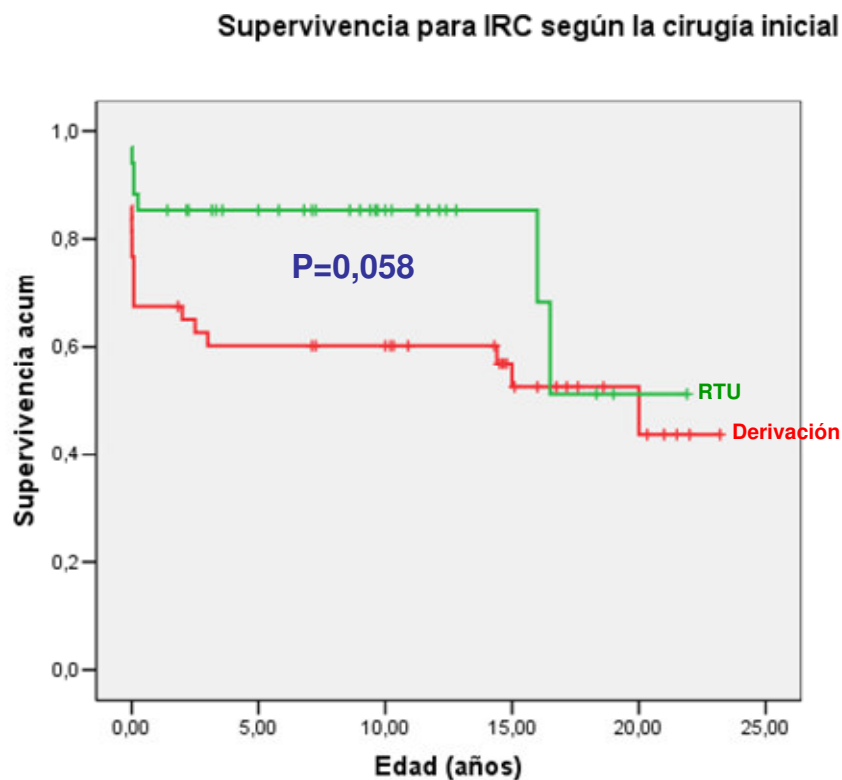


Figura 26: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según la cifra de Cr postdesobstrucción.



**IRC según la cirugía inicial**

Aunque las poblaciones no son homogéneas, debido a que los niños en los que se realizó derivación urinaria tenían un mayor grado de insuficiencia renal, hemos comparado la curva de supervivencia entre los grupos con RTU y derivación y las diferencias no llegan a ser significativas. Observamos una probabilidad más alta de mantener un FG normal en los primeros años en el grupo con RTU que se iguala a la edad de 16 años, siendo a partir de esta edad la probabilidad de mantener un FG normal 51% para la RTU y 52% para el grupo con derivación. (Figura 27)



**Figura 27:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según la cirugía inicial.

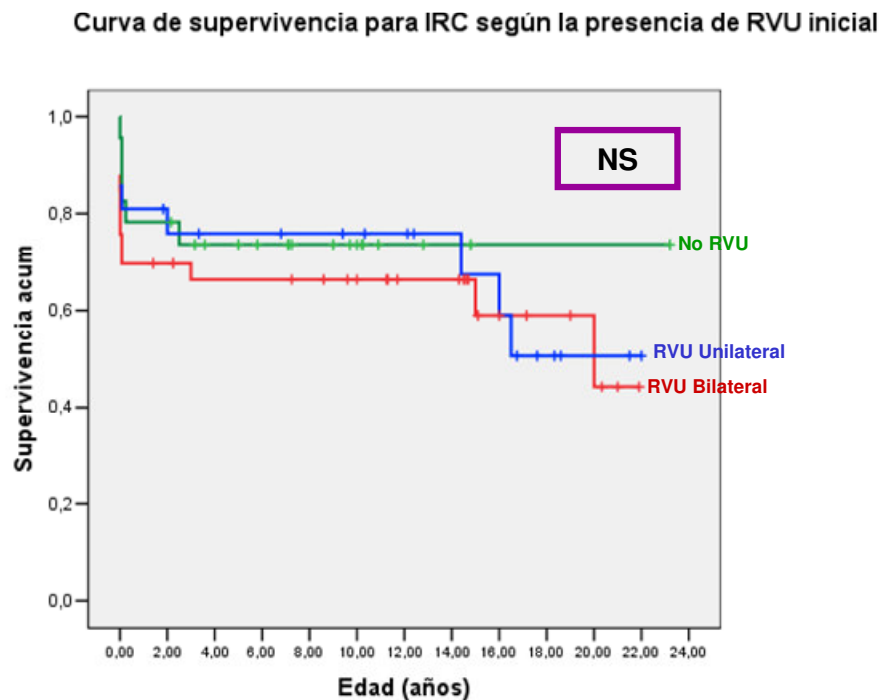
Si analizamos sólo aquellos casos que consiguen una Cr postdesobstrucción inferior a 1 mg/dl, las curvas se igualan desde el principio de la evolución, a pesar que el grupo con derivación parte de una Cr inicial significativamente superior  $1,71 \pm 0,72$  mg/dl frente a  $1,01 \pm 0,56$  en el grupo con RTU ( $p < 0,0001$ ). (Figura 28)



**Figura 28:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC en los pacientes con Cr postdesobstrucción < 1mg/dl según el tipo de cirugía.

**IRC según la existencia o no de RVU**

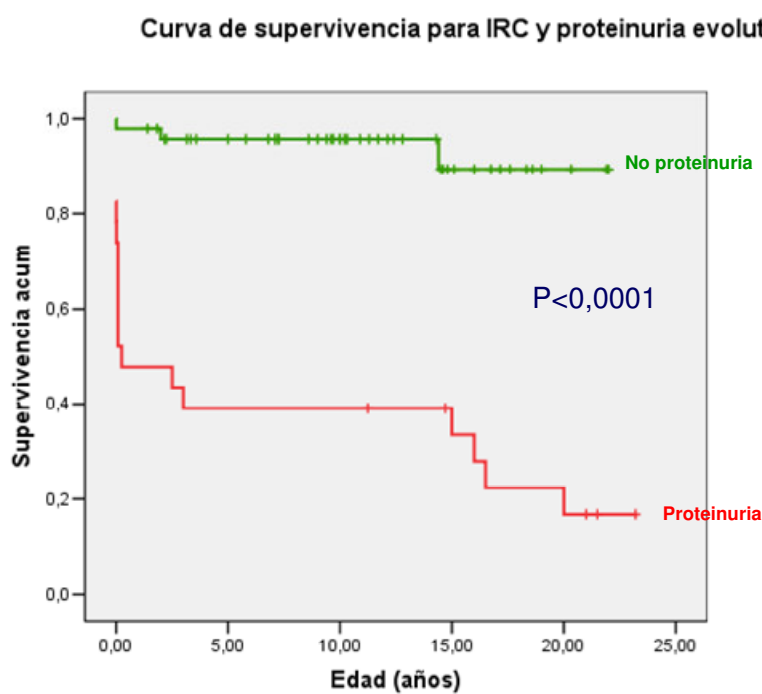
Estudiamos la curva de supervivencia para desarrollar IRC en función de la presencia o no de RVU, y no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos con RVU uni o bilateral, así como tampoco con los que no tenían RVU inicial. (Figura 29).



**Figura 29:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según la presencia de RVU inicial.

**IRC y proteinuria**

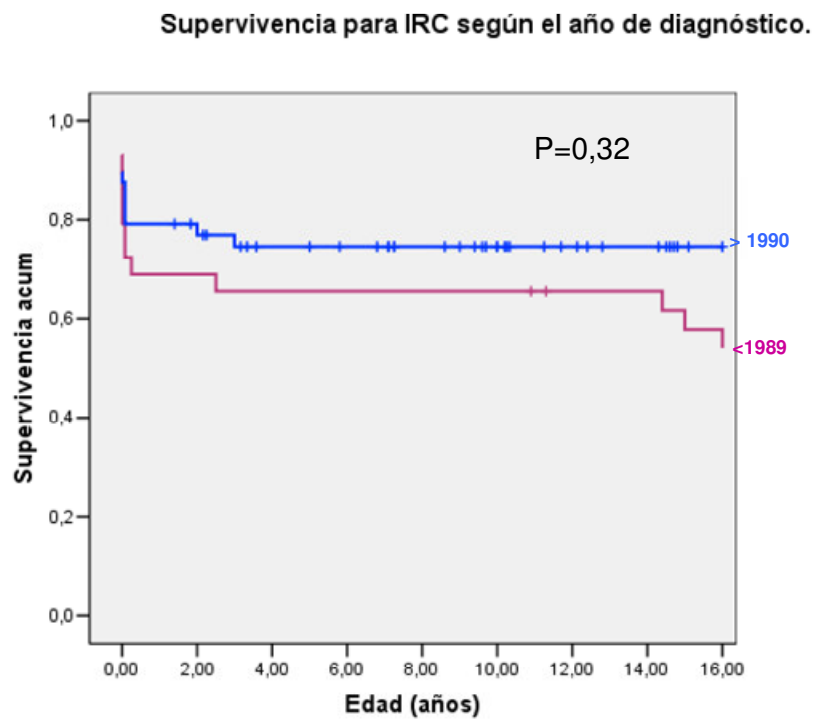
Cuando valoramos el desarrollo de proteinuria a lo largo de la evolución con la presencia de IRC encontramos una diferencia estadísticamente muy significativa entre estos dos grupos ( $p < 0,0001$ ). (Figura 30).



**Figura 30: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según el desarrollo o no de proteinuria evolutiva.**

**IRC y fecha de diagnóstico**

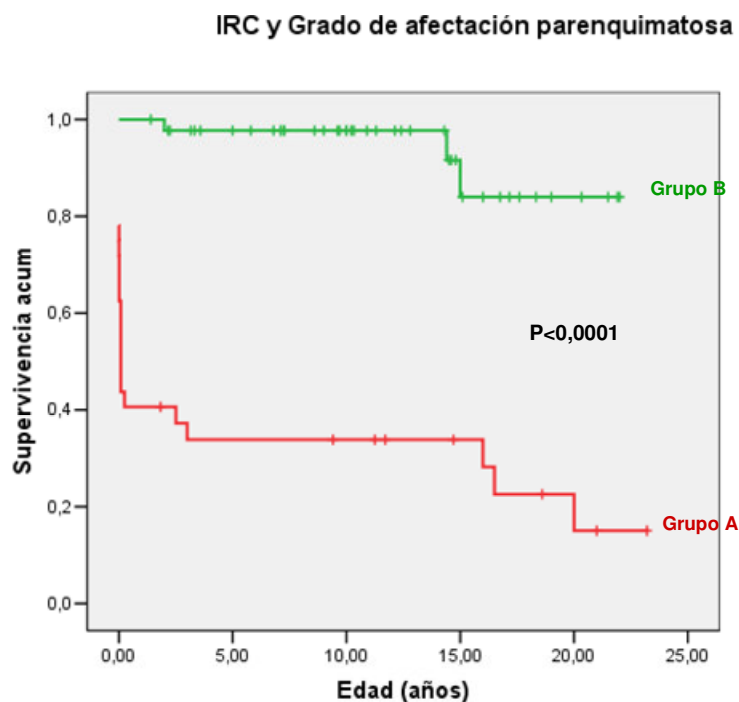
En relación al año de diagnóstico no encontramos diferencias significativas en la curva actuarial, aunque empieza a observarse una mayor probabilidad de empeoramiento en la pubertad en los niños más antiguos. (Figura 31)



**Figura 31: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según las fechas de diagnóstico.**

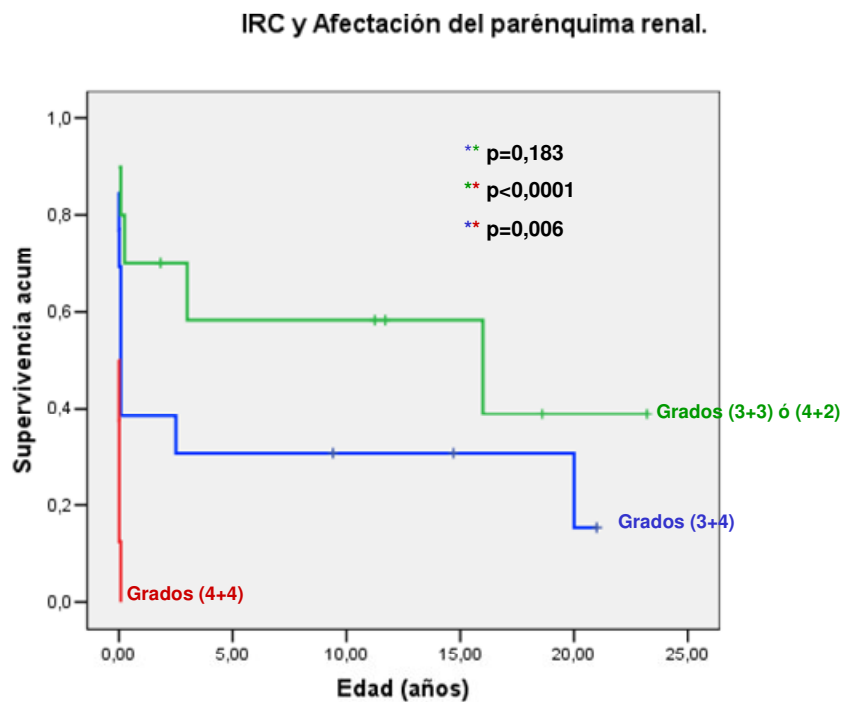
**IRC y afectación parenquimatosa**

La afectación parenquimatosa es fundamental para valorar el pronóstico final de la función renal. Hemos dividido a los pacientes en dos grupos, el grupo A con una afectación bilateral severa, que incluye aquellos niños con afectación grado 4 en uno de los riñones asociada a grado 2, 3 ó 4 en el contralateral y otro grupo con el resto de los pacientes (grupo B). A los 16 años la probabilidad de mantener un FG normal en el grupo A es de un 28%, frente a un 84% en el grupo B ( $p < 0,0001$ ). (Figura 32).



**Figura 32: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según la afectación parenquimatosa. Grupo A: (4+4,4+3 ó 4+2) Grupo B: el resto.**

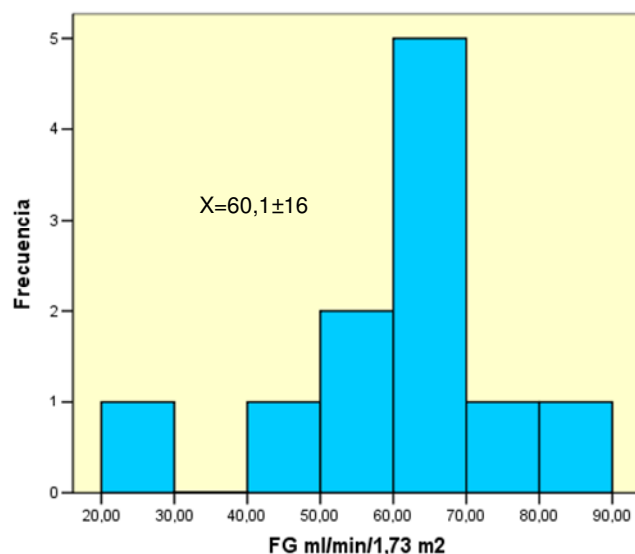
También hemos analizado el grupo A según su afectación y lo hemos dividido en 2 grupos. Sólo se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con afectación bilateral grado 4 en relación a los otros 2 grupos. (Figura 33).



**Figura 33: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRC según distintas posibilidades de afectación del parénquima renal.**

***IRC sin IRT***

En el momento del cierre del estudio, quedan 11 niños con IRC que no han precisado tratamiento sustitutivo, la edad media de estos pacientes es  $17,89 \pm 5,48$  años, con una mediana de 19,7 años. La media de FG es  $60,17 \pm 16,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mediana 65,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). (Figura 34).



**Figura 34: Filtrado glomerular final en los 11 niños con IRC que no han desarrollado IRT.**

Hemos analizado estos parámetros en función de la Cr postdesobstrucción y no encontramos grandes diferencias entre los grupos aunque no

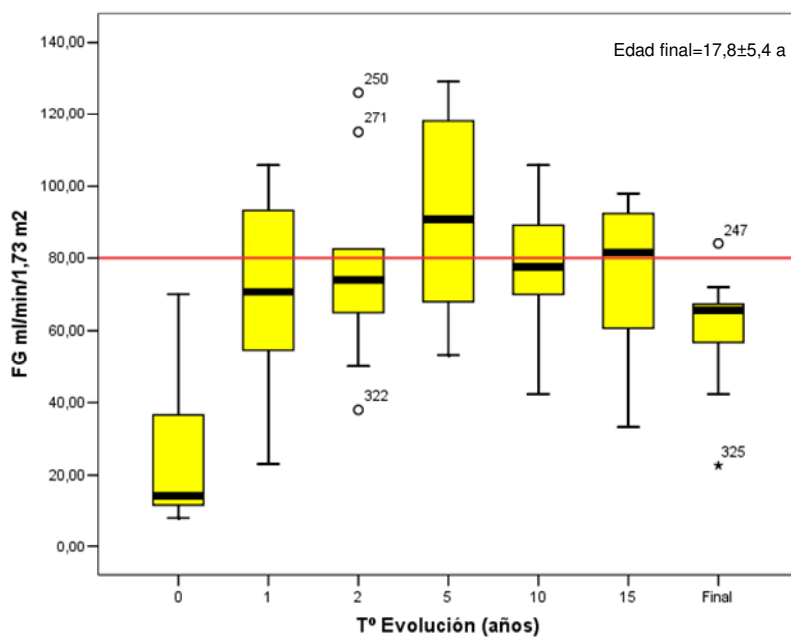


hemos podido realizar análisis estadístico por el escaso número de pacientes en alguno de los grupos. (Tabla 14).

	Cr postdesobstrucción (mg/dl)			
	< 0,5	0,5-0,79	0,8-0,99	1-1,99
IRC (nº)	5	4	1	1
Edad Final (años)	20,3±2,7	17,03±7,8	15,9	11
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70,08±8,7	52,6±20	58,6	42,3

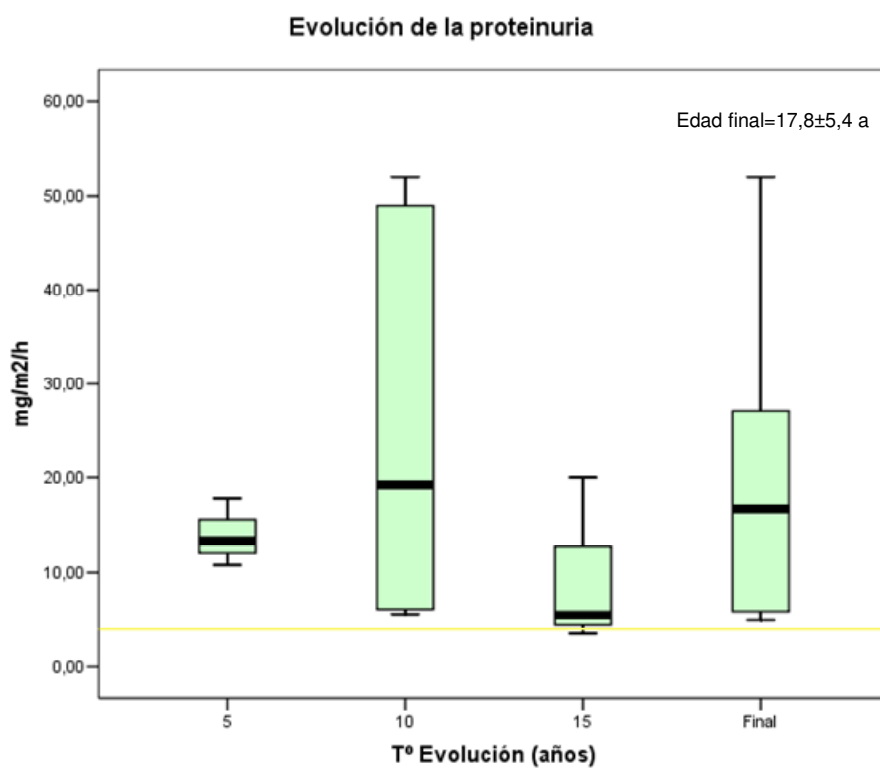
**Tabla 14: Edad y FG final en los niños con IRC según la Cr postdesobstrucción.**

La evolución del FG en estos 11 pacientes a lo largo de la evolución queda reflejada en la Figura 35.



**Figura 35: Evolución del FG en los niños con IRC.**

De los 11 niños con IRC y sin IRT, el 80% han tenido proteinuria a lo largo de la evolución a una edad media de  $13,2 \pm 5,2$  años, en todos ellos hemos instaurado tratamiento con IECAs. La cifra media de proteinuria en estos pacientes queda reflejada en la Figura 36.



**Figura 36: Evolución de la proteinuria en los niños con IRC.**

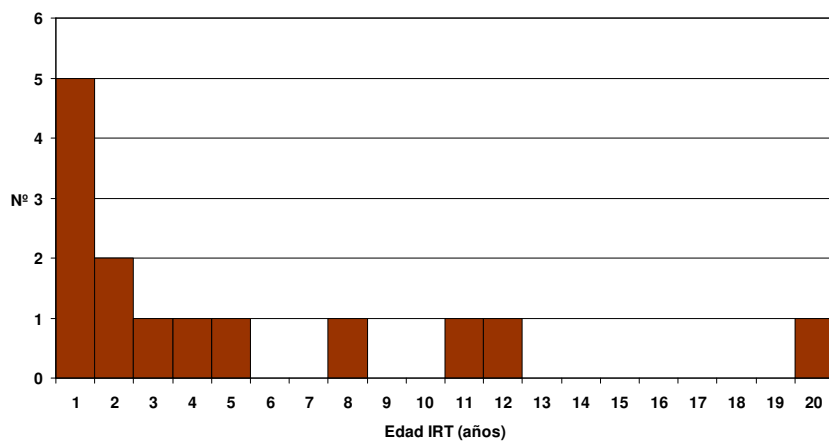
Todos los niños tenían afectación parenquimatosa bilateral. El grado de afectación del parénquima renal en los 11 niños queda descrito en la Tabla 15.

		Grado cicatriz RI		
		2	3	4
Grado cicatriz RD	1		1	1
	2	1		3
	4	1	4	

Tabla 15: Afectación del parénquima renal en los 11 niños con IRC.

## Insuficiencia Renal Terminal

La edad media de la IRT ha sido  $4,66 \pm 5,7$  años, con una mediana de 1,91. La distribución por edades se refleja en la Figura 37.



**Figura 37: Edad de desarrollo de la IRT.**

El 35,7% de los niños con IRT precisan tratamiento sustitutivo antes del año de vida y el 71,4% antes de los 5 años.

Todos los niños con IRT presentaban afectación bilateral severa desde el diagnóstico, grados 3 y 4 de Goldraich en ambos riñones (Tabla 16).

		Grado cicatriz RI	
		3	4
Grado cicatriz RD	3	2	2
	4	4	6

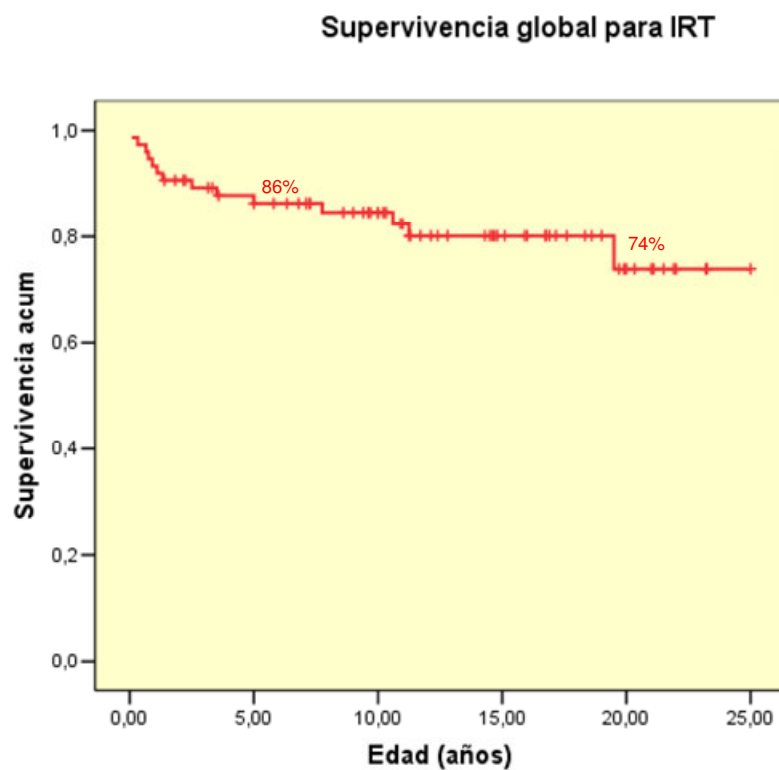
**Tabla 16: Afectación del parénquima renal en los 14 niños con IRT.**

En 12 de los 13 niños que han iniciado tratamiento sustitutivo en la edad pediátrica lo han hecho con diálisis peritoneal y en uno se ha realizado trasplante renal sin pasar por diálisis.

### *Curvas de supervivencia actuarial para el desarrollo de IRT*

#### Supervivencia global

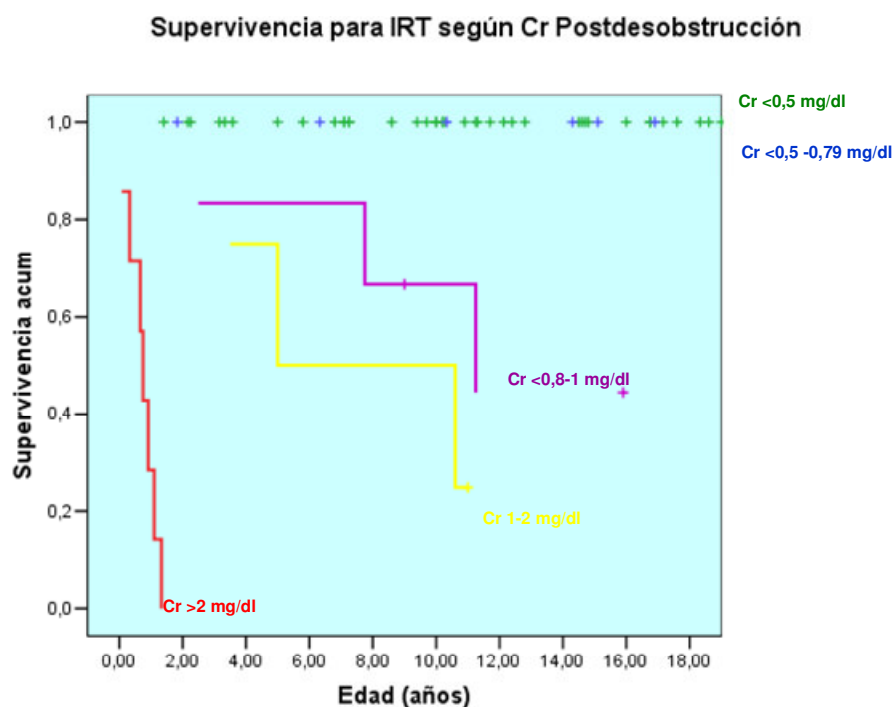
La curva de supervivencia actuarial para el desarrollo de IRT, nos muestra una probabilidad de mantenerse sin necesidad de tratamiento sustitutivo de 86,3% a los 5 años de edad y 74% a los 20 años. (Figura 38).



**Figura 38:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT.

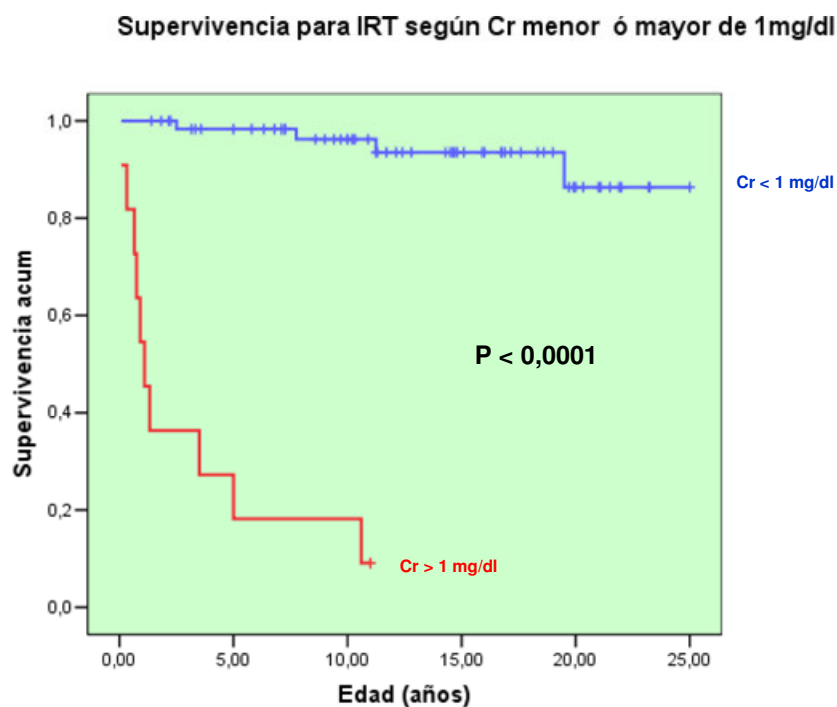
**IRT según la cifra de Cr postdesobstrucción**

En la curva de supervivencia actuarial observamos que aquellos niños con Cr postdesobstrucción inferior a 0,8 mg/dl tienen una probabilidad del 100% de no precisar tratamiento sustitutivo antes de los 18 años de vida. En el grupo entre 0,8 y 1 mg/dl esta probabilidad baja a un 44% a los 11 años de vida, y en los niños con Cr entre 1 y 2 mg/dl a un 25%. De los niños con Cr postdesobstrucción mayor o igual a 2 mg/dl la probabilidad de entrar en IRT es del 100% a los 2 años de vida. (Figura 39).



**Figura 39: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según la cifra de Cr postdesobstrucción.**

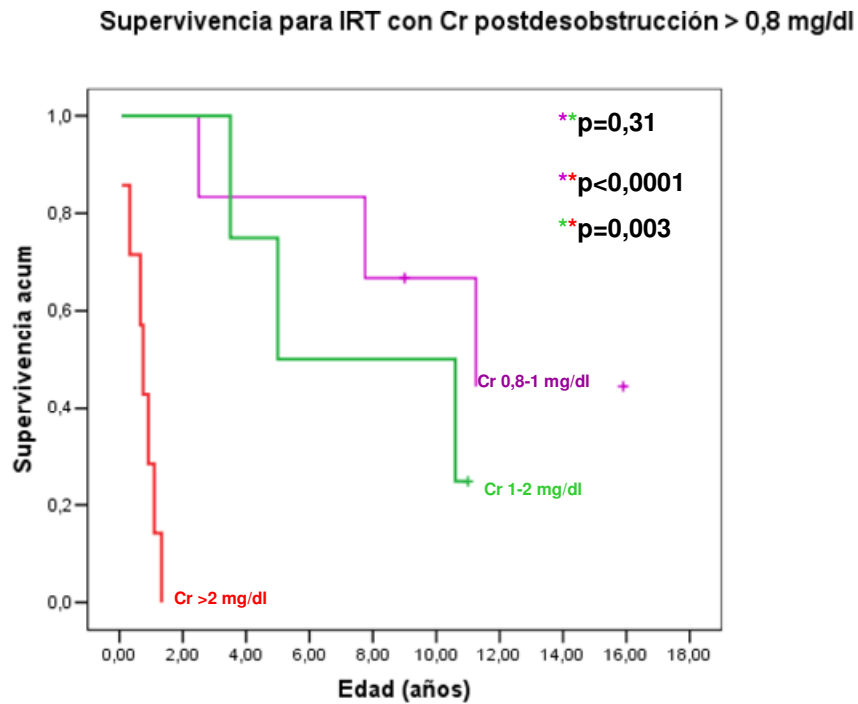
Analizando el punto de corte de la Cr en 1 mg/dl , observamos que a los 10 años de vida sólo queda un paciente con nadir de Cr > 1 mg/dl que no ha precisado tratamiento sustitutivo. En el grupo con Cr inferior a 1 mg/dl la probabilidad de supervivencia sin IRT es del 86,3%, con una diferencia estadísticamente muy significativa entre los grupos ( $p < 0,0001$ ). (Figura 40).



**Figura 40:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según la cifra de Cr postdesobstrucción mayor o inferior a 1 mg/dl.

Hemos analizado de forma independiente el grupo de niños con Cr postdesobstrucción superior a 0,8 mg/dl y no encontramos diferencias significativas entre los grupos de 0,8 a 1 mg/dl con el grupo de 1 a 2 mg/dl, pero si entre estos y el grupo con Cr superior a 2 mg/dl. (Figura 41).

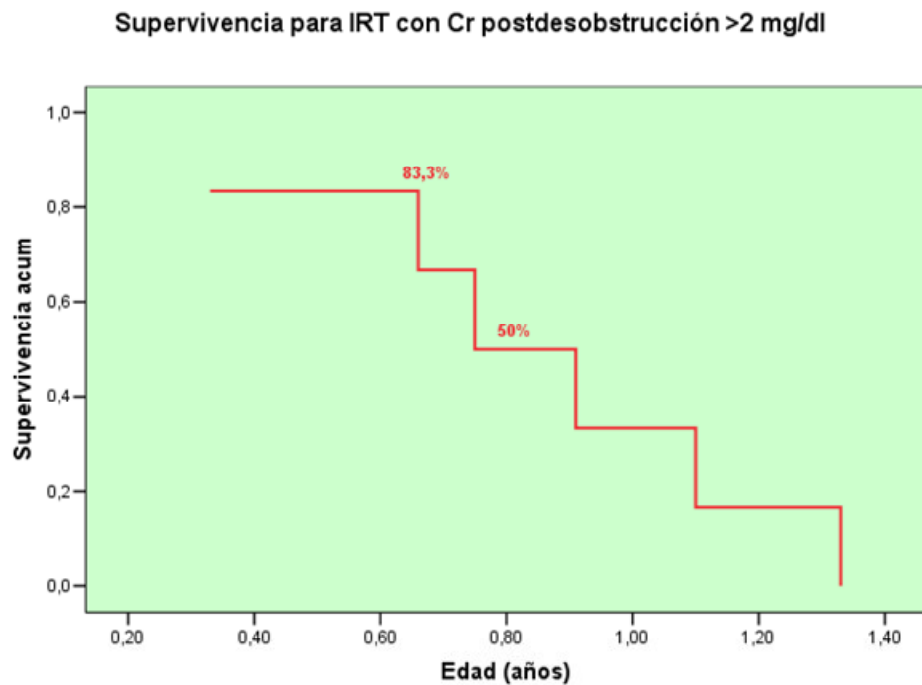




**Figura 41: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT en los pacientes con cifra de Cr postdesobstrucción superior a 0,8 mg/dl.**

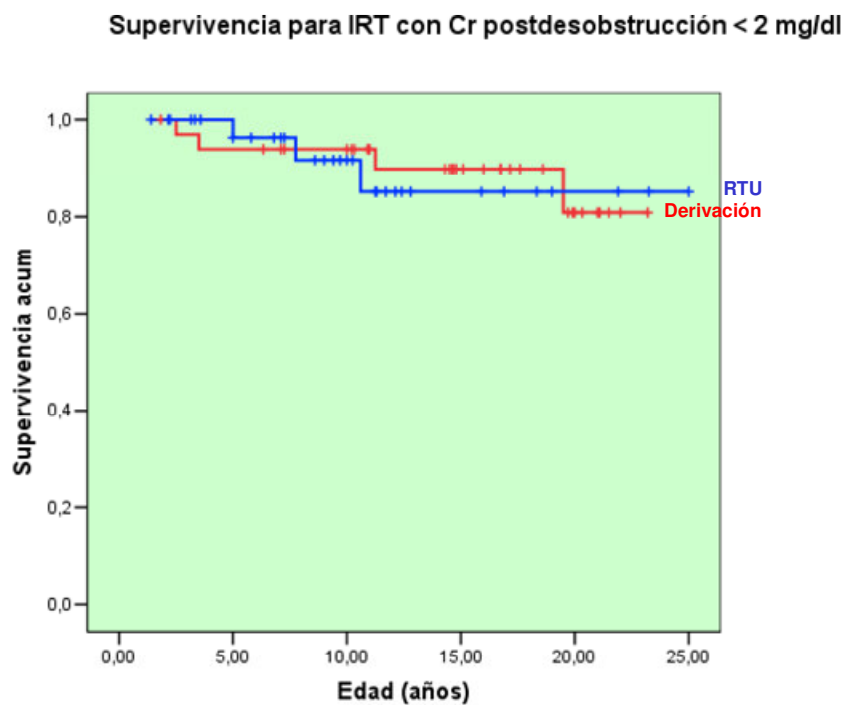
**IRT según la cirugía inicial**

En todos los niños con Cr postdesobstrucción superior a 2 mg/dl se realizó derivación urinaria. Excluyendo los fallecidos quedan 6 pacientes en esta situación. Todos ellos presentaban una IR muy severa con una cifra media de Cr inicial de  $4,6 \pm 1,5$  mg/dl y Cr postdesobstrucción de  $2,9 \pm 0,34$  mg/dl. El 100%, como se ha visto anteriormente evolucionaron a IRT antes de los 2 años de vida. En la curva actuarial de supervivencia podemos apreciar que a pesar del grado tan severo de IR inicial un 83,3% se mantiene con tratamiento conservador hasta pasados 4 meses de vida y un 50% hasta los 9 meses. (Figura 42).



**Figura 42: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT en los niños con cifra de Cr postdesobstrucción superior a 2 mg/dl.**

Excluyendo estos pacientes, analizamos la supervivencia actuarial para el desarrollo de IRT según el tipo de cirugía inicial y no encontramos diferencias significativas entre los 2 grupos. La probabilidad de no haber desarrollado IRT a los 18 años es del 90% en el grupo con derivación y 91% en el grupo con RTU. (Figura 43).



**Figura 43: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT en los niños con cifra de Cr postdesobstrucción inferior a 2 mg/dl.**

Hay que destacar las cifras de Cr inicial y postdesobstrucción entre los dos grupos, no encontramos diferencia significativa en la Cr

postdesobstrucción, pero sin embargo la Cr inicial era significativamente mas elevada en el grupo en que se realizó derivación urinaria. (Tabla 17).

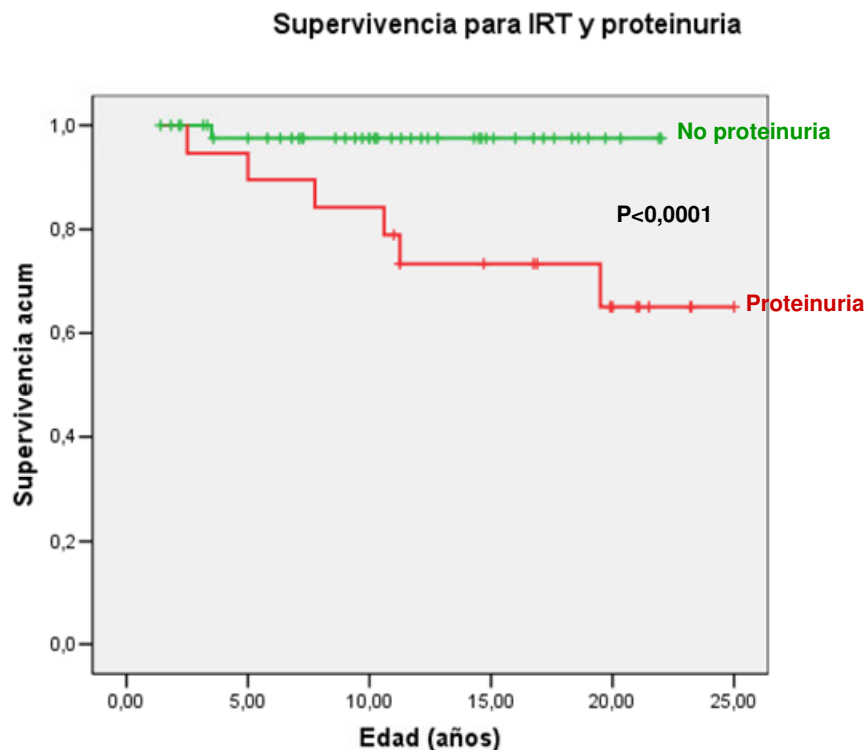
	Tipo de desobstrucción	N	Media	Desviación típ.	p
Cr Inicial	Derivación	33	1,7070	,70399	,001
	RTU	32	1,1003	,64226	
Cr Postdesobstrucción	Derivación	34	,5794	,26894	,227
	RTU	33	,5024	,24712	

Tabla 17: Cifras de Cr inicial y postdesobstrucción en los niños con Cr postdesobstrucción inferior a 2 mg/dl.

**IRT y proteinuria**

El 100% de los niños que han evolucionado a IRT han presentado proteinuria significativa a lo largo de la evolución. Si consideramos sólo aquellos pacientes que no han entrado en IRT antes de los 2 años de vida, el tiempo medio desde la aparición de proteinuria hasta la entrada en tratamiento sustitutivo ha sido  $7,05 \pm 3,3$  años (mediana 7,17 años).

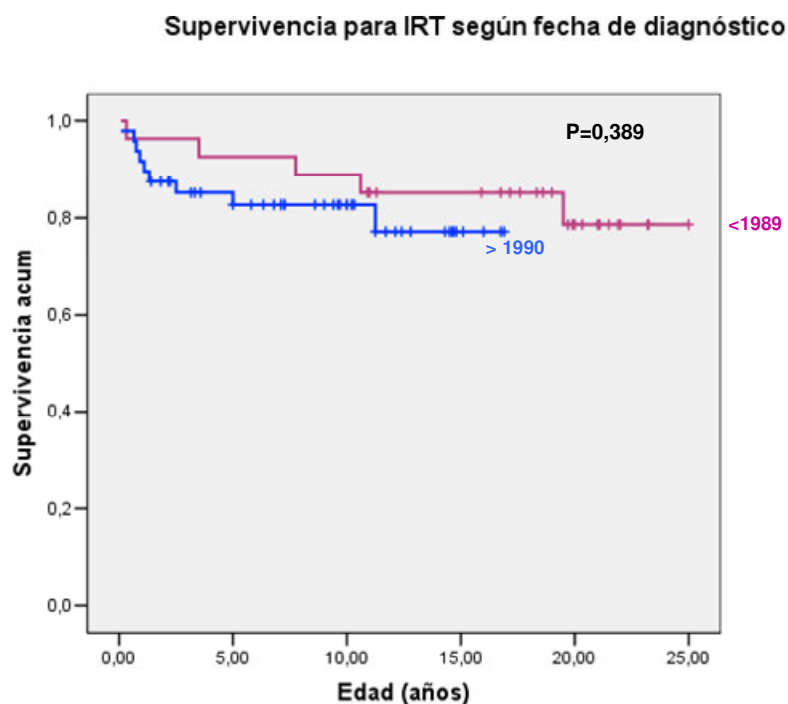
Si comparamos la curva actuarial de supervivencia para IRT entre el grupo con proteinuria evolutiva y el que no desarrolló proteinuria encontramos que a la edad de 18 años, la probabilidad de no haber desarrollado IRT es del 97,6% en el primer grupo y 65,2% en el segundo ( $p < 0,0001$ ). (Figura 44).



**Figura 44:** Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según existencia o no de proteinuria evolutiva.

**IRT y fecha de diagnóstico**

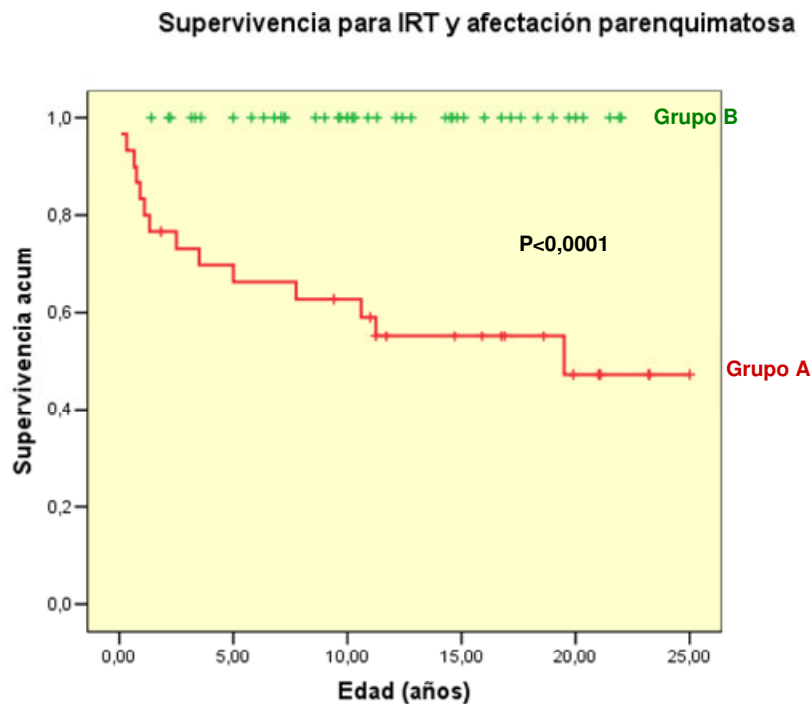
No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia para IRT en el grupo diagnosticado antes de la década de los 90 y aquellos que lo hicieron posteriormente. Observamos en el grupo posterior a los 90 una entrada mas precoz en IRT en los 2 primeros años de vida, que se corresponde con un porcentaje mayor de niños con IR severa inicial. (Figura 45).



**Figura 45: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según la fecha de diagnóstico.**

**IRT y afectación parenquimatosa**

Si dividimos a los pacientes en dos grupos, como se hizo en el apartado de IRC, grupo A con una afectación bilateral severa, con afectación grado 4 en uno de los riñones asociada a grado 2, 3 ó 4 en el contralateral y grupo B con el resto de los pacientes, encontramos que la probabilidad de mantenerse sin tratamiento sustitutivo en este último grupo a los 20 años es del 100%. (Figura 46).



**Figura 46: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según la afectación parenquimatosa. Grupo A: (4+4,4+3 ó 4+2) Grupo B: el resto.**

Todos los niños con IRT presentaban al inicio afectación parenquimatosa bilateral grave (Tabla 18):

		Grado cicatriz RI	
		3	4
Grado cicatriz RD	3	2	2
	4	4	6

Tabla 18: Afectación del parénquima renal en los 14 niños con IRT.

Hemos calculado la curva actuarial según el grado de afectación parenquimatosa y encontramos diferencia significativa en el grupo con grado 4 bilateral en relación a los otros 2 grupos grados (3+3) y grado (3+4). (Figura 47).

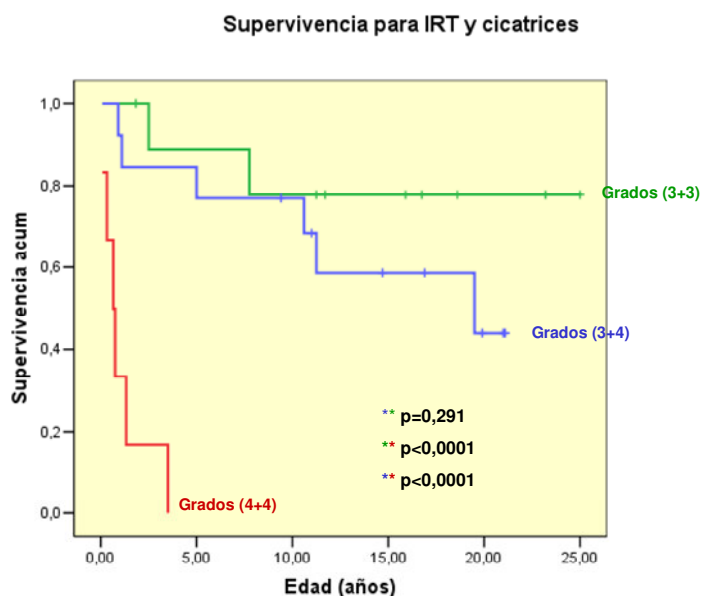


Figura 47: Curva actuarial de supervivencia para el desarrollo de IRT según la afectación parenquimatosa.



### **Situación Final**

Del total de 77 niños, tras un tiempo medio de evolución, la situación al cierre del estudio es: 50 niños tienen un FG normal, 11 tienen un FG inferior a 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 10 tienen un trasplante renal funcionando , 3 están en diálisis y 3 han fallecido.

## **DISCUSIÓN**

## **1.- Incidencia**

Las VUP siguen siendo la causa más frecuente de obstrucción uretral congénita. Aunque se calcula una incidencia de 1/3000 a 1/8000 recién nacidos varones, la verdadera incidencia es difícil de establecer.

En nuestra serie y teniendo en cuenta que sólo hemos incluido los casos diagnosticados en los primeros 6 meses de vida, observamos un incremento en el número de niños diagnosticados en la década de los 90, que puede estar en relación con la instauración de la ecografía prenatal como parte del seguimiento obligatorio de las embarazadas. Sin embargo desde el inicio del año 2000 el número de niños seguidos en nuestra consulta disminuye, lo que creemos se debe en parte a que el diagnóstico prenatal genera una interrupción voluntaria del embarazo y por otra parte a la transferencia de las competencias sanitarias a otras Comunidades Autónomas de nuestro país.

Existen pocos estudios sobre la incidencia de malformaciones renales en el feto y el manejo de estos embarazos. En el trabajo del grupo de estudio EUROSCAN se analizan los datos de 709.030 recién nacidos vivos y abortos inducidos durante un periodo de 2,5 años. En este trabajo diagnostican una malformación renal en 1130 niños, de los cuales en el 81,8% la anomalía se detecta prenatalmente<sup>73</sup>. Analizando los 27 casos con diagnóstico de VUP, en un 70% se hizo diagnóstico prenatal a una edad media gestacional de 22,7 semanas. De éstos, en 21% se realizó interrupción voluntaria del embarazo.

Otros autores elevan la cifra de interrupciones del embarazo a un 46% <sup>74</sup>. En este estudio sólo constan datos de dos centros de nuestro país, con una tasa de interrupción voluntaria del embarazo en el 38% de las malformaciones renales en un centro de Barcelona y un 17% en el del País Vasco <sup>73</sup>.

La ecografía prenatal ha dado lugar a un aumento en el reconocimiento de la hidronefrosis en el feto. Se calcula que 1/800 a 1/5000 de los embarazos se asocia con hidronefrosis <sup>75</sup>. En los datos de nuestro hospital hemos podido recoger que sobre un total de 191 malformaciones fetales diagnosticadas en el año 2006, el 39% son anomalías nefrourológicas.

Es difícil por tanto poder valorar la verdadera incidencia de VUP en el momento actual, ya que los datos de diagnóstico prenatal y el número real de interrupciones voluntarias del embarazo es difícil de precisar.

Sin embargo, el diagnóstico prenatal junto con el progreso de los cuidados neonatales, así como la posibilidad de diálisis y trasplante en edades tempranas de la vida han mejorado el pronóstico vital de los niños con VUP. A pesar de todo no hay que olvidar que muchos niños pueden experimentar complicaciones a largo plazo de las VUP y es importante monitorizar la función renal y vesical a lo largo de la vida <sup>76</sup>. El conocimiento de esta evolución a largo plazo nos puede ayudar a orientar de una forma más precisa el consejo prenatal para la toma de decisiones.

---

## **2.- Mortalidad**

La tasa de mortalidad en las VUP ha disminuido desde un 36% en la década de los 50<sup>11</sup> hasta menos de un 5% en 1985<sup>13</sup>, aunque series más recientes publican una mortalidad del 18%<sup>76</sup>. En nuestra serie la mortalidad es de un 3,9%, destacando que en ninguno de los niños que murieron se realizó diagnóstico prenatal y los 3 fallecidos debutaron con un cuadro clínico de sepsis con insuficiencia renal severa antes del mes de vida que condicionó un fallo multiorgánico.

A pesar de esta disminución en la mortalidad, las VUP llevan aparejada una elevada morbilidad<sup>76</sup>. La mayor complicación a largo plazo es la afectación de la función renal<sup>15</sup>, que puede observarse en un tercio de los pacientes. Se ha especulado con diferentes factores que contribuyen a este deterioro progresivo de la función renal, entre ellos la ITU, la disfunción vesical y displasia renal se han enfatizado como algunos de los valores predictivos de fallo renal a largo plazo.<sup>77</sup>

## **3.- Tratamiento Inicial**

El tratamiento de las VUP sigue siendo objeto de controversia. Muchos autores abogan por la ablación valvular como el mejor tratamiento primario. Las indicaciones de la vesicostomía y de la derivación alta siguen siendo discutidas entre los autores. Además es importante tener en cuenta la dificultad de valorar

el pronóstico y comparar los resultados entre los distintos grupos que intervienen las VUP.

Para medir la adecuación de la ablación valvular, algunos autores abogan por la CUMS, mientras otros apoyan la realización de una cistoscopia<sup>78</sup>. Aunque varía según las diferentes series aproximadamente el 20-30% de los pacientes requieren una segunda sección de las VUP para conseguir una ablación satisfactoria<sup>9</sup>. Bani<sup>78</sup> publica una 2ª RTU en un 25% de los niños menores de 1 año al diagnóstico, sobre todo en aquellos que la primera ablación se realizó por debajo del mes de vida. En nuestra serie y probablemente por ser pacientes de diagnóstico precoz este porcentaje es mucho más alto alcanzando un 46% de los niños que han precisado más de una ablación de las válvulas.

El papel de la pieloureterostomia alta en el manejo primario de las VUP ha sido controvertido. Algunas publicaciones sugieren que no hay ventajas de la derivación alta frente a la RTU en términos de recuperación de función renal y también sugieren que la derivación produce una desfuncionalización vesical que puede tener un impacto negativo sobre la función vesical<sup>50, 79</sup>. Al contrario otros autores entre los que se encuentra nuestro grupo, defienden que la derivación temporal protege al riñón y por tanto siguen promoviendo este procedimiento en determinadas situaciones<sup>80-83</sup>. La derivación alta causa una más rápida descompresión del tracto urinario superior que la RTU. La tasa de FG aumenta significativamente después de la derivación si se compara con la RTU<sup>84, 85</sup>. Además los datos experimentales sugieren que el aumento de la presión intrarrenal puede ser deleterea para el riñón del RN y una

desobstrucción temprana puede revertir alguno de estos efectos.<sup>52, 81, 86</sup>. En nuestros pacientes no hemos tenido complicaciones de estenosis, probablemente por la apertura de la pelvis a la piel y mantenemos las indicaciones descritas previamente para la derivación alta en aquellos niños que a pesar del sondaje transuretral no se consigue una recuperación de la función renal y mantienen un tracto urinario superior dilatado<sup>68</sup>.

#### ***4.- Infección del tracto urinario***

La ITU es frecuente en los niños con VUP, la mayoría de los casos se presenta en el momento del diagnóstico, con una tasa baja de recidivas a partir del primer año de edad. Aunque la incidencia de ITU durante el primer año es más alta en los niños con ablación primaria frente a los derivados las diferencias no llegan a ser significativas. Si encontramos mayor incidencia de ITU en los niños con RVU independientemente del tipo de cirugía. En los últimos años hemos observado un mayor descenso en la incidencia de ITUs. El mayor énfasis en el hábito miccional, la valoración de la vejiga para conseguir un vaciamiento completo, la mejor política antibiótica en la comunidad, así como la mejoría de la técnica diagnóstica de ITU son factores que han contribuido a este descenso.

Por esta razón y aunque la quimioprofilaxis se pauta de forma individualizada, la baja incidencia de recidivas de ITU así como los estudios recientes en cuanto al papel de la profilaxis antibiótica en las ITUs<sup>87, 88</sup> y en la

evolución del RVU<sup>89,90</sup> nos han llevado a disminuir la edad de suspensión de dicha profilaxis. Desde el inicio del año 2000 la media de suspensión de la profilaxis antibiótica ha sido de 3 años, sin haber observado un aumento en la incidencia de ITU.

### **5.- Incontinencia urinaria**

La incontinencia es otro problema importante en niños con VUP, esto ha sido atribuido previamente a una debilidad del esfínter secundaria a la cirugía de las VUP o a una alteración del mecanismo del cuello vesical, debido a dilatación de la uretra proximal o a procedimientos quirúrgicos sobre el cuello vesical<sup>76</sup>. En el estudio de Holmdahl todos los niños estaban secos al llegar a la pubertad y al no encontrar diferencias entre los que tuvieron cirugía del cuello vesical y los que no la tuvieron se piensa que es la función del detrusor con inestabilidad y no la resistencia a la salida, la mayor causa de incontinencia.

En nuestro estudio el 98,3% controlan esfínter diurno antes de la pubertad y el 91,5% tienen continencia nocturna, no encontramos diferencias entre los que niños que estuvieron derivados y por tanto con vejiga desfuncionalizada y los pacientes con RTU inicial en cuanto a la continencia diurna, sin embargo esta diferencia si fue significativa en el control del esfínter nocturno. A pesar de esta diferencia la edad media de la continencia nocturna en el grupo con derivación fue  $5,9 \pm 3,13$  años.



La incontinencia diurna a la edad de 5 años fue uno de los factores principales que determinaron el pronóstico en el estudio de Parkhouse<sup>15</sup> y en el estudio de Holmdahl y cols.<sup>76</sup> ninguno de los pacientes con uremia era continente a los 5 años. En nuestro estudio hemos encontrado un edad media de la continencia nocturna superior en los niños con IRC que en aquellos con función renal normal, pero no creemos que se pueda sacar ninguna conclusión, ya que se incluyen aquellos niños con IRT que en la mayoría de los casos son menores de 2 años de edad, que han precisado diálisis y en los que hay que analizar otros muchos factores. Además la mayoría de los niños con disminución del filtrado glomerular tiene poliuria por un defecto de concentración urinaria y el retraso en el control de esfínteres puede ser una consecuencia del mismo y no lo podríamos considerar como factor pronóstico. La poliuria sin embargo si podría jugar un papel en la evolución de la disfunción vesical.

A pesar de la RTU temprana, una gran proporción de niños con VUP tienen descompensación gradual del detrusor. La intervención quirúrgica o farmacológica para mejorar la obstrucción del cuello vesical puede ayudar a evitar este curso<sup>91</sup>. La incidencia publicada de disfunción vesical en VUP oscila del 13 al 38%, con una media de 21%. Esta disfunción vesical persistente ha sido implicada como causa de deterioro del tracto urinario superior y de la función renal, lo que ha llevado a la investigación urodinámica de los niños con VUP como parte de un seguimiento regular. La teoría mas aceptada es que la inestabilidad del detrusor que persiste después de la RTU tiene un efecto obstructivo sobre la micción que resulta del intento de mantener la continencia

por contracción del suelo pélvico y el esfínter externo durante las contracciones inestables<sup>92</sup>. Otra posible explicación para la sobredistensión de la vejiga y la descompensación sería la presencia constante de pseudorresiduo urinario causado por defecto de la concentración urinaria y producción de grandes volúmenes urinarios<sup>93</sup>.

De Gennaro y cols<sup>94</sup> no encontraron una clara explicación entre función vesical y alteración de la función renal. Tampoco encuentran correlación entre el tipo de desorden urodinámico y la función renal.

Algunos estudios han revelado el efecto perjudicial de la obstrucción vesical intraútero y los cambios estructurales subsecuentes en la pared vesical<sup>95</sup>. En las fases iniciales de la obstrucción intraútero la contractilidad aumenta para conseguir un vaciamiento efectivo en presencia de obstrucción a la salida. Sin embargo, debido a cambios en la composición de la matriz extracelular del detrusor, en respuesta a una obstrucción más prolongada se produce una descompensación de la pared vesical con alteración de la acomodación y la contractilidad. Zylan y cols.<sup>96</sup> encuentran patrones de disfunción vesical similares en los diferentes grupos estudiados independientemente de la edad de resolución de la obstrucción, lo que indicaría una patofisiología común de la disfunción vesical en todos los pacientes con VUP. La explicación común podrían ser los cambios que ocurren en la estructura del detrusor durante el desarrollo intrauterino bajo la influencia de la obstrucción infravesical. Estudios de vejigas fetales con VUP muestran la existencia de hipertrofia muscular, una relación invertida de subtipos de colágeno, un contenido alterado en miosina y aumento de fibras de elastina<sup>97</sup>. Esto produce una pérdida de su fuerza

contráctil y acomodación que puede desarrollar una alta presión de llenado. Todos estos cambios pueden ser irreversibles y persistir aún después que la obstrucción ha sido eliminada.

La baja acomodación y el fallo miogénico son los patrones que se han asociado con peor pronóstico para la función renal, mientras que las vejigas con inestabilidad vesical tienen la mas baja incidencia de fallo renal <sup>98</sup>. En nuestra serie hemos encontrado alteraciones vesicales en 40,8%, pero al ser un estudio retrospectivo no hemos podido sacar conclusiones para relacionar el tipo de vejiga y la IRT, ya que no se hizo urodinamia de forma programada y en el mismo momento en todos los niños. Además en muchos casos con IRT no disponemos de datos urodinámicos previos al desarrollo del fracaso renal, ya que la mayoría de estos niños precisan tratamiento sustitutivo antes de los 2 años y las alteraciones vesicales pueden variar con el tiempo. A pesar de todo creemos que la monitorización de la vejiga es fundamental, fomentando un vaciamiento vesical lo mas completo posible mediante educación del hábito miccional, valoración del residuo y tratamiento con anticolinérgicos en los casos de vejiga inestable. Ninguno de los pacientes de esta serie ha precisado sondaje intermitente ni ampliación vesical, probablemente por tratarse de niños diagnosticados precozmente por un equipo especializado en esta patología. Así mismo, la derivación alta en los casos mas graves ha podido proteger la vejiga de las altas presiones que podría haber condicionado la poliuria extrema de estos pacientes.

---

## **6.-Anomalías funcionales tubulares**

La monitorización del metabolismo ácido-base e hidroelectrolítico es fundamental en estos niños, incluso en aquellos con FG normal. Es frecuente la existencia de acidosis metabólica, sobre todo en los primeros años de la vida que va a precisar de aportes de bicarbonato. Esta acidosis suele ser transitoria. La pérdida salina es habitual tras la desobstrucción inicial, pero un 45,6% de nuestros pacientes han precisado aportes de sal en su evolución. Esta pérdida salina probablemente es secundaria a un estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico, lo que condiciona una situación de hipovolemia si no se corrige. Esta hipovolemia va a condicionar un estado de astenia y retraso del desarrollo ponderoestatural, por lo que los aportes de sal van a ser necesarios en algunos pacientes de forma prolongada. En algunos casos ha sido necesario añadir tratamiento con 9-alfa-fluorhidrocortisona.

Al lado de estas alteraciones, una de las funciones que se afecta más precozmente es la capacidad de concentración de la orina, lo que condiciona una poliuria que hay que tener en cuenta sobre todo en los primeros años de vida porque hace a estos niños muy susceptibles de cuadros de deshidratación con los procesos infecciosos. Una monitorización cuidadosa del estado de hidratación y un ajuste de líquidos en situaciones que precisen ayunas, como las intervenciones quirúrgicas, son fundamentales para preservar al máximo la función renal.

---

### ***7.-Hipertensión arterial***

La hipertensión arterial es muy poco frecuente en los niños con VUP y se presenta en las fases iniciales del diagnóstico, pero sin embargo una vez estabilizado el paciente tras la desobstrucción, la HTA es excepcional sin IRT. Solamente 1 caso con IRC se mantiene hipertenso al final de la evolución en el momento de la adolescencia, con una HTA leve controlada con una sola medicación.

### ***8.- Refujo vesicoureteral***

El RVU se asocia con frecuencia a las VUP, en nuestra serie el 70% de los niños presentaban RVU en el momento del diagnóstico y el 56,5% de los riñones. En 89,6% de los riñones con RVU éste era de alto grado (IV y V). En 33 riñones se asocia RVU de alto grado con riñón atrófico, probablemente displásico (síndrome del RVU con displasia renal), 9 de los cuales han sido nefrectomizados. La nefrectomía debe plantearse en estos niños con gran cuidado por la posibilidad de tener que utilizar el uréter en un futuro para la realización de una ampliación vesical.

En la década de los 80 se realizó reimplantación ureteral en 11 casos con persistencia del RVU en 5 de ellos. Se ha comprobado que en muchas ocasiones el RVU desaparece espontáneamente a lo largo de la evolución cuando se ha resuelto la obstrucción, por lo que desde la década de los 90 realizamos tratamiento conservador del RVU y sólo 2 pacientes se han

intervenido, uno para preparación de trasplante y otro mediante inyección endoscópica por ITUs de repetición. La valoración del RVU nunca puede ser independiente de la valoración vesical y antes de tomar una actitud intervencionista frente al RVU hay que intentar tratar la disfunción vesical.

### **9- Alteración de la función renal**

Son muchos los trabajos que hablan de la afectación a largo plazo de la función renal en las VUP con resultados muy diferentes, sin embargo no existen publicaciones con datos evolutivos de la misma. El grupo de Ziylan y cols analiza 36 pacientes diagnosticados por encima de los 5 años de edad y encuentra IRT en el 25,9% e IRC en 48,1% <sup>96</sup>.

En nuestro estudio 27 (35,7%) niños tienen disminución del FG al final de la evolución, de los cuales 14 han desarrollado IRT lo que representa un 18,7% del total. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes con IRC presentan una disminución del FG desde el primer año de vida y un pequeño porcentaje evoluciona a IRC en la época puberal (Figura 22). Este gráfico pone claramente de manifiesto que la función renal al diagnóstico es fundamental a largo plazo y que aquellos niños que superan el primer año de vida con FG normal suelen mantenerse estables a largo plazo, siendo el estirón puberal otro momento crucial en la evolución donde puede haber un deterioro de función.

Por tanto el factor pronóstico más importante para mantener un FG normal a lo largo de la evolución es conseguir un nadir de Cr en el primer año

inferior a 0,5 mg/dl. En este grupo de pacientes la probabilidad de mantener un FG normal a los 15 años de edad es del 85%.

Aunque existe un mayor número de niños con IRC en el grupo que se realizó derivación, porque todos ellos partían de una IRC inicial, no hemos encontrado diferencias significativas en las curvas de supervivencia para IRC a largo plazo. Esto nos hace pensar que la derivación les ha proporcionado un efecto beneficioso, protegiendo el tracto urinario superior durante el primer año de vida.

Tampoco hemos encontrado relación con la existencia o no de RVU, ni con la época de diagnóstico, aunque en este estudio sólo se han seleccionado los pacientes diagnosticados precozmente. Si hemos observado un mayor número de diagnósticos prenatales a partir de la década de los 90. Este dato habla a favor, que a pesar de los progresos en el manejo y seguimiento de estos pacientes hay factores que ya están establecidos desde el nacimiento y que van a condicionar su evolución a largo plazo.

Cuando valoramos la evolución de la función renal en relación a la afectación parenquimatosa que presentan al inicio, se objetiva que aquellos que presentan en el estudio inicial una afectación parenquimatosa bilateral severa tienen una probabilidad de presentar una alteración del FG a los 16 años de edad de un 76%.

La proteinuria ha sido un factor de riesgo significativo para el desarrollo de IRC de tal forma que en los pacientes que no han desarrollado proteinuria la probabilidad de mantener un FG normal al completar la pubertad es de un 90 %

frente a un 18% de los que tienen proteinuria. Además la proteinuria se ha demostrado que es un marcador de hiperfiltración glomerular que a la larga puede condicionar el desarrollo de lesiones glomerulares y la progresión a IRT<sup>86</sup>. Desde hace algunos años nosotros monitorizamos la microalbuminuria en estos pacientes como parámetro de detección mas precoz de estos cambios e instauramos tratamiento con Inhibidores del encima convertidor de la angiotensina (IECA) y/o inhibidores del receptor del angiotensinógeno (ARA II) con resultados prometedores en cuanto a estabilización de la progresión del fallo renal.

A pesar de estos datos, si excluimos los niños que han desarrollado IRT, los pacientes que tienen IRC a un media de edad de 17,9 años presentan una media de FG de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y sólo un caso tiene un FG inferior a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, también hay que destacar que en estos niños se observa una capacidad de recuperación de FG hasta los 10 años y es en el momento del desarrollo puberal cuando se produce el descenso del mismo (Figura 35).

### ***10.- Insuficiencia Renal Terminal***

La causa más común de uropatía obstructiva que produce IRT son las VUP. Según el estudio cooperativo de trasplante renal en Norte América. Las VUP representan 16,8% de los niños en IRT<sup>99</sup>. En el último registro de pacientes trasplantados de 2006 de la NAPRCTS la uropatía obstructiva sigue representando un 15,8% del total de causas de IRT, aunque probablemente sea mayor, porque puede estar mezclado con etiologías como displasia renal



y/o nefropatía por reflujo <sup>100</sup>. En otro registro holandés las VUP representan un 14,3% de las causas de IRT en el periodo 1987-2001. <sup>101</sup>

Como se ha descrito en gran número de publicaciones, los pacientes con VUP tienen un riesgo elevado de IRT debido al impacto de la uropatía obstructiva sobre el parénquima renal y el tracto urinario, la disfunción vesical resultante, el RVU, infecciones urinarias y sobre todo por la displasia parenquimatosa asociada <sup>32, 102</sup>. La posibilidad de daño renal en el niño con VUP no es fácil de predecir <sup>80, 103, 104</sup>. En las diferentes series publicadas la progresión a IRT varía entre un 20 y 30% antes de cumplir los 18 años.

En el global de nuestro estudio la probabilidad de desarrollar IRT a los 20 años es de un 26%, pero es muy importante delimitar desde el diagnóstico quienes son los niños de riesgo, de tal forma que aquellos con un nadir de Cr durante el primer año inferior a 0,8 mg/dl tienen una probabilidad de no precisar tratamiento sustitutivo antes de los 18 años del 100%, mientras que aquellos con nadir de Cr igual o superior a 2 mg/dl la probabilidad de IRT es del 100% antes de los 2 años de vida. Muchos de estos niños presentaban un FG inferior a 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cifra de indicación de diálisis y una poliuria muy severa, por lo que la derivación alta se realizó en un intento de estabilizar y/o mejorar la función renal. Aunque estadísticamente no se puede demostrar porque no hay grupo control, lo que si objetivamos fue la posibilidad de un manejo conservador durante algunos meses, que a esta edad es fundamental ya que el retrasar el inicio del tratamiento sustitutivo, nos permite conseguir el peso y la edad adecuados para poder realizar un trasplante renal. De igual forma que

para la IRC, no hemos encontrado diferencias con la época del diagnóstico, pero sí con la presencia de proteinuria y de afectación parenquimatosa.

### **11.- Displasia y genética**

Observaciones humanas y modelos experimentales indican la estrecha asociación entre VUP y displasia renal, bien como malformaciones primarias independientes o bien como defectos relacionados (displasia debida a obstrucción uretral temprana).

Se han realizado estudios histológicos sobre nefrectomías de riñones con VUP que muestran malformaciones displásicas primarias (tejido mesenquimal, cartílago fetal o glomérulos y tubulo displásicos) en presencia de parénquima renal bien desarrollado. Además la mayoría muestra patología secundaria como atrofia renal cortical, fibrosis intersticial y atrofia renal intersticial. La evidencia de parénquima bien diferenciado junto con parénquima displásico hace cuestionable que la única causa de las alteraciones renales de las VUP se deban exclusivamente a la obstrucción vesical<sup>32</sup>. En nuestro estudio hemos podido recuperar el estudio anatomopatológico de 19 piezas de nefrectomía, en 15 de los riñones el diagnóstico fue de displasia corticomedular y en los otros 4 de pielonefritis crónica atrófica. Observamos que el 100% de los niños con IRT tienen una afectación bilateral difusa desde el nacimiento lo que habla a favor de una displasia renal bilateral.

La dificultad está en conseguir un diagnóstico aproximado de la displasia precozmente para poder establecer un pronóstico. Las alteraciones ecográficas

de los riñones displásicos de neonatos con insuficiencia renal incluyen alteración de la ecogenicidad y pérdida de la diferenciación corticomedular, que son difíciles de medir y que sólo nos ayudan a una sospecha diagnóstica <sup>105</sup>. En el trabajo de Bolduc y cols. comparan los hallazgos ecográficos con las piezas de nefrectomía de los polos superiores de riñones dobles y encuentran que el adelgazamiento del parénquima en el ultrasonido se correlaciona significativamente con lesiones histológicas severas (inflamación intersticial crónica, fibrosis, atrofia tubular, gloméruloesclerosis y displasia); sin embargo el aumento de la ecogenicidad no se relacionaba con lesiones histológicas severas <sup>106</sup>.

Entre las grandes series de genes, el sistema renina-angiotensina tiene un papel fundamental en regular el desarrollo renal en las fases tempranas del embarazo. La alteración genética o farmacológica del sistema renina-angiotensina produce en la descendencia anomalías renales significativas de estructuras vasculares, intersticiales y tubulares, así como gran variedad de malformaciones del tracto urinario <sup>107, 108</sup>. La actividad del sistema renina-angiotensina está genéticamente modulada, así como los polimorfismos genéticos del encima convertidor de la angiotensina (ECA) y el angiotensinógeno influyen los niveles séricos del encima y el receptor de la angiotensina tipo1 (ATR 1) afectando la señal de transducción. Peruzzi y cols <sup>109</sup> investigan la distribución de polimorfismos del gen ECA, angiotensinógeno y ATR1 en niños con IRC en el primer año de vida debido a displasia renal asociada a VUP o sin anomalías uretrales. El angiotensinógeno II, además de ser un inductor de expresión del gen esclerótico y estar involucrado en la

progresión de enfermedades renales, es un poderoso factor de crecimiento cuya expresión durante la embriogénesis experimental es fundamental para el desarrollo apropiado, particularmente de órganos con alta expresión del angiotensinógeno II, como el riñón. Los datos derivados de este estudio soportan la hipótesis de un “ambiente bajo de renina angiotensina” determinado genéticamente como un posible factor contribuyente para la hipo-displasia renal asociada con VUP. El ECA genotipo II, condicionando una actividad ECA mas baja, fue observada mas frecuentemente en pacientes con hipodisplasia renal que en los controles. Estos datos van a favor de los hallazgos encontrados en nuestros pacientes, como se ha descrito previamente, en que encontramos unas cifras bajas de renina y aldosterona. Estudios prospectivos a largo plazo son necesarios para poder sacar conclusiones. Otros autores sin embargo encuentran cifras de renina aumentadas en los pacientes con fracaso renal significativamente en relación a los que no lo tienen <sup>110</sup>.

## ***12. -Situación Final***

A pesar de la morbilidad que llevan aparejada las VUP, hay que destacar que al final del estudio, del total de los 74 niños que permanecen vivos, 71 hacen una vida normal, 50 con FG normal, 11 con un grado moderado de insuficiencia renal y 10 con trasplante renal funcionante.

El resultado del trasplante en niños con VUP ha sido contradictorio. Algunos autores sugieren altas tasas de pérdida del injerto y niveles más altos de Cr que en los controles <sup>111</sup>. Estos autores postulaban que la disfunción

vesical persistente es la base de la función disminuida del injerto. Estudios posteriores han mostrado que las VUP no afectan al pronóstico de la función renal en el trasplante renal, aunque existe el riesgo de mayor número de complicaciones urológicas <sup>112, 113</sup> por lo que la función vesical debe ser evaluada cuidadosamente antes y después del trasplante. De los 13 trasplantes renales realizados en nuestra serie, en 3 se ha perdido el injerto, actualmente en diálisis, pero en todos ellos por causa inmunológica, 2 de los cuales por no cumplimiento terapéutico. A diferencia de otras publicaciones en este grupo diagnosticado precozmente y tratado en nuestro hospital no ha habido mayor número de complicaciones urológicas. Esto indica que un buen seguimiento desde el diagnóstico con vigilancia de la vejiga en la evolución no condiciona peor pronóstico que en otras patologías.

Otro dato importante a considerar es el desarrollo ponderoestatural, que ha alcanzado la normalidad en todos los pacientes. La nutrición adecuada es importante para preservar la función renal. El soporte nutricionista es fundamental, porque conseguir en los primeros años de vida una adecuada ingesta calórica y proteica en estos pacientes puede ser complicado de conseguir, precisando en ocasiones alimentación por gastrostomía o por sonda nasogástrica para mantener una alimentación enteral nocturna continua que evite los periodos prolongados de ayuno y permitan la ingesta adecuada de líquidos.

---

## **Resumen**

La controversia en cuanto a la uropatía obstructiva permanece viva y no muestra signos de resolverse pronto. Existen dos tendencias, la de aquellos que asumen que la incidencia de deterioro de la función renal puede ser medida con precisión, detectada precozmente y corregida con intervención específica y la de aquellos que piensan que el deterioro renal sigue su curso lentamente, sin posible medida precisa y en el momento de asumir la intervención puede ser irreversible en algún grado. La relación entre el grado de obstrucción y sus consecuencias no es necesariamente lineal y puede haber un umbral de impacto por debajo del cual el riñón puede mantener una compensación homeostática sin deterioro, aunque por un tiempo indeterminado.

Los grupos de trabajo sobre obstrucción congénita del tracto urinario enfatizan la necesidad de desarrollar biomarcadores en humanos y animales para medir el daño y la afectación funcional <sup>114</sup>. Durante las últimas dos décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogénesis de la uropatía obstructiva. El objetivo para el futuro es aplicar el conocimiento para mejorar el manejo clínico de lactantes y niños con este problema común. La identificación de biomarcadores es el primer escalón, El progreso debe ser hecho en definir la relación entre los biomarcadores y la historia natural de la uropatía obstructiva y los efectos a largo plazo de la intervención. <sup>76, 115</sup>.

En la actualidad muchos casos de VUP se detectan prenatalmente por US y el diagnóstico precoz posibilita un manejo temprano. A pesar de todo algunos casos se presentan en la infancia tardía muchos de los cuales se asume que tienen un menor grado de obstrucción con hallazgos clínicos menos graves y consecuentemente mas fáciles de escapar al diagnóstico. La correlación entre la edad de presentación y la función renal ha sido marcada en algunos estudios. En general el retraso en la presentación se ha mencionado como un signo de pronóstico favorable. Además la presentación tardía no siempre lleva implícita una forma media de VUP, aunque esta forma de presentación ha disminuido con la ecografía prenatal.

Mientras se localizan estos marcadores es importante establecer, que a pesar de la morbilidad generada por este tipo de patología, un manejo precoz y adecuado de estos pacientes conlleva un buen pronóstico en cuanto a calidad de vida a largo plazo. La información exhaustiva a los padres es importante a la hora de tomar decisiones, pero los grandes avances en el manejo de la IRT y los buenos resultados del trasplante renal han cambiado la perspectiva de futuro de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**



1. La verdadera incidencia de VUP es difícil de establecer por desconocer la frecuencia de interrupción voluntaria del embarazo.
2. Los avances en la medicina perinatal y los avances en las técnicas de tratamiento sustitutivo renal han disminuído la mortalidad significativamente a un 3,9 % en nuestra serie.
3. La monitorización de la función tubular es imprescindible para el manejo adecuado del equilibrio hidroelectrolítico y ácidobase que pueden repercutir en la evolución de la función renal.
4. El RVU es frecuente en las VUP y se asocia en un porcentaje importante con displasia renal. El manejo del RVU nunca se puede valorar de forma independiente a la función vesical.
5. Los niños que superan el primer año de vida con FG normal suelen mantenerse estables a lo largo de la evolución.
6. El nadir de Cr en el primer año es el factor pronóstico más importante para mantener un FG normal.

7. La displasia renal es la que condiciona fundamentalmente el deterioro de la función renal y determina la IRT en los primeros años de vida.
  
8. La protección debe dirigirse a preservar las nefronas sanas y evitar los cambios hemodinámica que se producen para compensar la pérdida de masa renal.
  
9. La monitorización de la microalbuminuria y proteinuria nos permite reconocer los pacientes de riesgo e instaurar tratamientos de protección renal que pueden mejorar la evolución del FG a largo plazo.
  
10. El trasplante renal es una buena alternativa para los pacientes con VUP y con una buena preparación quirúrgica para el mismo así como control de las características vesicales no ha representado mayor número de pérdidas por complicaciones urológicas.
  
11. El control adecuado de estos pacientes precisa de un equipo multidisciplinario de urólogos, nefrólogos, nutricionista y psicólogos que permitan una mejor evolución y una buena calidad de vida.

12. La investigación debe dirigirse a la identificación de biomarcadores que permitan adelantarse a la historia natural para poder establecer actuaciones precoces.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dewan PA. Congenital posterior urethral obstruction: The historical perspective. *Pediatr Surg Int.* 1997; 12(2-3):86-94.
  
2. Young HH, Frontz WA, Baldwin JC. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol.* 1919; 3:289-365.
  
3. Hinman F, Kutzmann AA. Congenital valvular obstruction of the posterior urethra. *Journal of Urology.* 1925; 14(2):71-112.
  
4. Lederer R. Über eine angeborene membranöse verengung der pars prostatica urethrae. *Arch Pathol Anat.* 1911; 203:240-246.
  
5. Young HH, McKay RW. Congenital valvular obstruction of the posterior urethra. *Surg Gynecol Obstet.* 1929; 48:509-535.
  
6. Stephens FD. Urethral obstruction in childhood; the use of urethrography in diagnosis. *Aust N Z J Surg.* 1955; 25(2):89-109.
  
7. Griesbach WA, Waterhouse RK, Mellins HZ. Voiding cystourethrography in the diagnosis of congenital posterior urethral valves. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1959; 82:521-529.

8. Johnston JH. Posterior urethral valves: An operative technic using an electric auriscope. *J Pediatr Surg.* 1966; 1(6):583-584.
  
9. Duckett JW, Snow BW. Disorders of the urethra and penis. In: *Campbell's Urology.* 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1986:2000-2030.
  
10. Whitaker RH, Sherwood T. An improved hook for destroying posterior urethral valves. *J Urol.* 1986; 135(3):531-532.
  
11. Williams DI, Whitaker RH, Barratt TM, Keeton JE. Urethral valves. *Br J Urol.* 1973; 45(2):200-210.
  
12. Kendall AR, Karafin L. Obstructive posterior urethral valves: The light at the end of the tunnel. *J Urol.* 1975; 113(2):266-271.
  
13. Warshaw BL, Hymes LC, Trulock TS, Woodard JR. Prognostic features in infants with obstructive uropathy due to posterior urethral valves. *J Urol.* 1985; 133(2):240-243.
  
14. Churchill BM, Krueger RP, Fleisher MH, Hardy BE. Complications of posterior urethral valve surgery and their prevention. *Urol Clin North Am.* 1983;

10(3):519-530.

15. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, et al. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol.* 1988; 62(1):59-62.

16. Dewan PA, Nicholls EA, Goh DW. Ureterocystoplasty: An extraperitoneal, urothelial bladder augmentation technique. *Eur Urol.* 1994; 26(1):85-89.

17. Bellinger MF. Ureterocystoplasty: A unique method for vesical augmentation in children. *J Urol.* 1993; 149(4):811-813.

18. Rittenberg MH, Hulbert WC, Snyder HM, 3rd, Duckett JW. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol.* 1988; 140(5):993-996.

19. Crankson S, Ahmed S. Prenatal diagnosis of posterior urethral valves in siblings. *Aust N Z J Surg.* 1993; 63(2):143-145.

20. Grajewski RS, Glassberg KI. The variable effect of posterior urethral valves as illustrated in identical twins. *J Urol.* 1983; 130(6):1188-1190.

21. Tolmatschew N. Ein fall von semilunaren klappen der harnröhre und von vergrößerter vesicula prostatica. Arch Pathol Anat. 1870; 49:348-365.
  
22. Meldrum KK, Mathews R, Gearhart JP. Hugh hampton young: A pioneer in pediatric urology. J Urol. 2001; 166(4):1415-1417.
  
23. Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Ontogeny of the male urethra: Theory of endodermal differentiation. Differentiation. 1999; 64(2):115-122.
  
24. Wilckens KR. Zur frage der kongenitalen stenosen der mannlichen hanrohre. Zeitschr F Urol. 1910; 4:814.
  
25. Bazy P. A propos du diagnostic de lesions renales unilaterales. Bull Mem Soc Chir Paris. 1903; 29:101.
  
26. Lowsley OS. Congenital malformation of the posterior urethra. Ann Surg. 1914; 60:733.
  
27. Watson EM. The structural basis for congenital valve formation in the posterior urethra. J Urol. 1921; 7:371.



28. Dewan PA, Goh DG. Variable expression of the congenital obstructive posterior urethral membrane. *Urology*. 1995; 45(3):507-509.
  
29. Cobb BG, Wolf JA, Jr, Ansell JS. Congenital stricture of the proximal urethral bulb. *J Urol*. 1968; 99(5):629-631.
  
30. Lendvay TS, Smith EA, Kirsch AJ, Boddy M, Dewan P. Congenital urethral stricture. *J Urol*. 2002; 168(3):1156-1157.
  
31. Williams DI, Eckstein HB. Obstructive valves in the posterior urethra. *J Urol*. 1965; 93:236-246.
  
32. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, Stuhldreier G, von Schweinitz D. Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: A primary or secondary malformation? *Pediatr Surg Int*. 2002; 18(2-3):119-122.
  
33. Robertson WB, Hayes JA. Congenital diaphragmatic obstruction of the male posterior urethra. *Br J Urol*. 1969; 41(5):592-598.
  
34. Dewan PA, Zappala SM, Ransley PG, Duffy PG. Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra. *Br J Urol*.

1992; 70(4):439-444.

35. Dewan PA, Keenan RJ, Morris LL, Le Quesne GW. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Br J Urol. 1994; 73(1):91-95.

36. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, Koo HP, Rozanski T, Bloom DA. Delayed presentation of posterior urethral valves: A not so benign condition. J Urol. 1999; 162(6):2130-2132.

37. Greenfield SP. Posterior urethral valves--new concepts. J Urol. 1997; 157(3):996-997.

38. Burbige KA, Hensle TW. Posterior urethral valves in the newborn: Treatment and functional results. J Pediatr Surg. 1987; 22(2):165-167.

39. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. J Urol. 1971; 105(6):784-789.

40. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: In utero decompression prevents renal

dysplasia. J Pediatr Surg. 1984; 19(6):649-657.

41. Gonzalez R, Reinberg Y, Burke B, Wells T, Vernier RL. Early bladder outlet obstruction in fetal lambs induces renal dysplasia and the prune-belly syndrome. J Pediatr Surg. 1990; 25(3):342-345.

42. Henneberry MO, Stephens FD. Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. J Urol. 1980; 123(6):912-915.

43. Mayor G, Genton N, Torrado A, Guignard JP. Renal function in obstructive nephropathy: Long-term effect of reconstructive surgery. Pediatrics. 1975; 56(5):740-747.

44. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med. 1982; 307(11):652-659.

45. Connor JP, Hensle TW, Berdon W, Burbige KA. Contained neonatal urinoma: Management and functional results. J Urol. 1988; 140(5 Pt 2):1319-

1322.

46. Cuckow PM, Dinneen MD, Risdon RA, Ransley PG, Duffy PG. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. *J Urol.* 1997; 158(3 Pt 2):1004-1007.

47. Dinneen MD, Duffy PG, Barratt TM, Ransley PG. Persistent polyuria after posterior urethral valves. *Br J Urol.* 1995; 75(2):236-240.

48. Johnston JH, Kulatilake AE. The sequelae of posterior urethral valves. *Br J Urol.* 1971; 43(6):743-748.

49. Whitaker RH. The ureter in posterior urethral valves. *Br J Urol.* 1973; 45(4):395-403.

50. Tietjen DN, Gloor JM, Husmann DA. Proximal urinary diversion in the management of posterior urethral valves: Is it necessary? *J Urol.* 1997; 158(3 Pt 2):1008-1010.

51. Glassberg KI, Schneider M, Haller JO, Moel D, Waterhouse K. Observations on persistently dilated ureter after posterior urethral valve

ablation. *Urology*. 1982; 20(1):20-28.

52. Smith GH, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM,3rd, Duckett JW. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol*. 1996; 155(5):1730-1734.

53. Johnston JH. Vesicoureteric reflux with urethral valves. *Br J Urol*. 1979; 51(2):100-104.

54. Churchill BM, McLorie GA, Khoury AE, Merguerian PA, Houle AM. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. *Urol Clin North Am*. 1990; 17(2):343-360.

55. Bauer SB, Dieppa RA, Labib KK, Retik AB. The bladder in boys with posterior urethral valves: A urodynamic assessment. *J Urol*. 1979; 121(6):769-773.

56. Campaiola JM, Perlmutter AD, Steinhardt GF. Noncompliant bladder resulting from posterior urethral valves. *J Urol*. 1985; 134(4):708-710.

57. Peters CA, Bolkier M, Bauer SB, et al. The urodynamic consequences of posterior urethral valves. *J Urol.* 1990; 144(1):122-126.
58. Holmdahl G, Sillen U, Bachelard M, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K. The changing urodynamic pattern in valve bladders during infancy. *J Urol.* 1995; 153(2):463-467.
59. Holmdahl G, Sillen U, Hanson E, Hermansson G, Hjalmas K. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves before and after puberty. *J Urol.* 1996; 155(2):694-698.
60. Karim OM, Cendron M, Mostwin JL, Gearhart JP. Developmental alterations in the fetal lamb bladder subjected to partial urethral obstruction in utero. *J Urol.* 1993; 150(3):1060-1063.
61. Glassberg KI. Current issues regarding posterior urethral valves. *Urol Clin North Am.* 1985; 12(1):175-185.
62. Krueger RP, Hardy BE, Churchill BM. Growth in boys and posterior urethral valves. Primary valve resection vs upper tract diversion. *Urol Clin North Am.* 1980; 7(2):265-272.

63. Reinberg Y, de Castano I, Gonzalez R. Influence of initial therapy on progression of renal failure and body growth in children with posterior urethral valves. *J Urol.* 1992; 148(2 Pt 2):532-533.
64. Close CE, Carr MC, Burns MW, Mitchell ME. Lower urinary tract changes after early valve ablation in neonates and infants: Is early diversion warranted? *J Urol.* 1997; 157(3):984-988.
65. Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg.* 1985; 20(4):376-387.
66. Tejani A, Butt K, Glassberg K, Price A, Gurumurthy K. Predictors of eventual end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol.* 1986; 136(4):857-860.
67. Reinberg Y, de Castano I, Gonzalez R. Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol.* 1992; 148(1):125-126.
68. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Jaureguizar E. Initial and long-term management of posterior urethral valves. *World J Urol.* 2004; 22(6):418-

424.

69. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984; 104(6):849-854.

70. International reflux study comité. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: Report of the international reflux study committee. *Pediatrics.* 1981; 67(3):392-400.

71. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3(1):1-5.

72. Tanner JM. *Physical Growth and Development.* .

73. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: An analysis of 709,030 births in 12 european countries. *Eur J Med Genet.* 2005; 48(2):131-144.

74. Cromie WJ. Implications of antenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2001;



10(4):204-211.

75. McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, et al. Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. *J Urol.* 2006; 176(4 Pt 2):1786-1792.

76. Holmdahl G, Sillen U. Boys with posterior urethral valves: Outcome concerning renal function, bladder function and paternity at ages 31 to 44 years. *J Urol.* 2005; 174(3):1031-4; discussion 1034.

77. Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder A, Nijman RJ. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1):2409-2412.

78. Bani Hani O, Prelog K, Smith GH. A method to assess posterior urethral valve ablation. *J Urol.* 2006; 176(1):303-305.

79. Podesta M, Ruarte AC, Gargiulo C, et al. Bladder function associated with posterior urethral valves after primary valve ablation or proximal urinary diversion in children and adolescents. *J Urol.* 2002; 168(4 Pt 2):1830-5; discussion 1835.

80. Denes ED, Barthold JS, Gonzalez R. Early prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves. *J Urol.* 1997; 157(4):1441-1443.
81. Navarro M, Espinosa L, Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Jaureguizar E. Long-term clinical course and renal function in children with posterior urethral valves. *An Esp Pediatr.* 1997; Spec No 1:119-120.
82. Jaureguizar E, Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Bueno J, Espinosa L, Navarro M. The prognosis of patients with posterior urethral valves according to the initial treatment and their urodynamic behavior. *Cir Pediatr.* 1994; 7(3):128-131.
83. Gutierrez JM, Jaureguizar E, Murcia J, Espinosa L, Navarro M, Valdes R. Posterior urethral valves: Prognosis related to the initial surgical treatment. *Cir Pediatr.* 1989; 2(3):133-136.
84. Ghanem MA, Nijman RJ. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. *J Urol.* 2005; 173(5):1721-1724.

85. Liard A, Seguiet-Lipszyc E, Mitrofanoff P. Temporary high diversion for posterior urethral valves. *J Urol.* 2000; 164(1):145-148.
86. Lopez Pereira P, Espinosa L, Martinez Urrutina MJ, Lobato R, Navarro M, Jaureguizar E. Posterior urethral valves: Prognostic factors. *BJU Int.* 2003; 91(7):687-690.
87. Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3:CD001534.
88. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007; 298(2):179-186.
89. Faust WC, Pohl HG. Role of prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol.* 2007; 17(4):252-256.
90. Hodson E, Wheeler D, Vimalchandra D, Smith G, Craig J. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3)(3):CD001532.

91. Androulakakis PA, Karamanolakis DK, Tsahouridis G, Stefanidis AA, Palaeodimos I. Myogenic bladder decompensation in boys with a history of posterior urethral valves is caused by secondary bladder neck obstruction? *BJU Int.* 2005; 96(1):140-143.
92. Glassberg KI. The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol.* 2001; 166(4):1406-1414.
93. Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR. The valve bladder syndrome: Pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol.* 2002; 167(1):291-297.
94. De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello G, Gatti C, Lais A. Urodynamic development to bladder hypocontractility in boys with PUV does not depend on renal functional impairment. Abstracts of the XIVth ESPU, madrid, spain, 12-15 march, 2003. *BJU International*, Volume 91, Issue s1: 1-92. 2003; 91(Issue s1):1-92-E41.
95. Workman SJ, Kogan BA. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J Urol.* 1990; 144(2 Pt 1):337-339.

96. Ziylan O, Oktar T, Ander H, Korgali E, Rodoplu H, Kocak T. The impact of late presentation of posterior urethral valves on bladder and renal function. *J Urol.* 2006; 175(5):1894-7; discussion 1897.
97. Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YC. Collagen and elastin in the obstructed fetal bladder. *J Urol.* 1991; 146(2 ( Pt 2)):528-531.
98. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, Lobato R, Navarro M, Jaureguizar E. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *BJU Int.* 2002; 90(3):308-311.
99. Kohaut EC, Tejani A. The 1994 annual report of the north american pediatric renal transplant cooperative study. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10(4):422-434.
100. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: The 2006 annual report of the north american pediatric renal trials and collaborative studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 2007; 11(4):366-373.
101. Miklovicova D, Cornelissen M, Cransberg K, Groothoff JW, Dedik L, Schroder CH. Etiology and epidemiology of end-stage renal disease in dutch

children 1987-2001. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(8):1136-1142.

102. Drozdz D, Drozdz M, Gretz N, Mohring K, Mehls O, Scharer K. Progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12(8):630-636.

103. Bajpai M, Dave S, Gupta DK. Factors affecting outcome in the management of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int.* 2001; 17(1):11-15.

104. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(8):874-879.

105. Mercado-Deane MG, Beeson JE, John SD. US of renal insufficiency in neonates. *Radiographics.* 2002; 22(6):1429-1438.

106. Bolduc S, Upadhyay J, Restrepo R, et al. The predictive value of diagnostic imaging for histological lesions of the upper poles in duplex systems with ureterocele. *BJU Int.* 2003; 91(7):678-682.

107. Friberg P, Sundelin B, Bohman SO, et al. Renin-angiotensin system in neonatal rats: Induction of a renal abnormality in response to ACE inhibition or

angiotensin II antagonism. *Kidney Int.* 1994; 45(2):485-492.

108. Pope JC,4th, Brock JW,3rd, Adams MC, Miyazaki Y, Stephens FD, Ichikawa I. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract--role of the loss of function mutation in the pluripotent angiotensin type 2 receptor gene. *J Urol.* 2001; 165(1):196-202.

109. Peruzzi L, Lombardo F, Amore A, et al. Low renin-angiotensin system activity gene polymorphism and dysplasia associated with posterior urethral valves. *J Urol.* 2005; 174(2):713-717.

110. Bajpai M, Pratap A, Tripathi M, Bal CS. Posterior urethral valves: Preliminary observations on the significance of plasma renin activity as a prognostic marker. *J Urol.* 2005; 173(2):592-594.

111. Bryant JE, Joseph DB, Kohaut EC, Diethelm AG. Renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J Urol.* 1991; 146(6):1585-1587.

112. Mendizabal S, Zamora I, Serrano A, et al. Renal transplantation in children with posterior urethral valves. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(4):566-571.

113. Salomon L, Fontaine E, Gagnadoux MF, Broyer M, Beurton D. Posterior urethral valves: Long-term renal function consequences after transplantation. J Urol. 1997; 157(3):992-995.

114. Chevalier RL, Peters CA. Congenital urinary tract obstruction: Proceedings of the state-of-the-art strategic planning workshop-national institutes of health, bethesda, maryland, USA, 11-12 march 2002. Pediatr Nephrol. 2003; 18(6):576-606.

115. Chevalier RL. Biomarkers of congenital obstructive nephropathy: past, present and future. The Journal of Urology. 2004/9; 172(3):852-857.