

Original

Nefropatía por reflujo. Estudio de 15 años

M.C. SAURA HERNÁNDEZ, M. MORELL CONTRERAS, J. FLORÍN YRABIÉN, Y. DÍAZ CALDERÍN,
D.P. DURÁN CASAL, G. GONZÁLEZ OJEDA, N. CAMPAÑÁ COBAS

Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana". Santa Clara. Villa Clara. Cuba

RESUMEN

Introducción: La nefropatía por reflujo (NFR), constituye la complicación más importante del reflujo vesicoureteral (RVU).

Material y método: Se estudiaron retrospectivamente 200 pacientes con RVU en un período de 15 años, en ellos se determinó el tiempo en que apareció la proteinuria, la hipertensión arterial (HTA), tipo de cicatriz y de reflujo.

Resultados: El 9% de la serie estudiada (18 pacientes) evolucionaron a la nefropatía por reflujo, todos estos pacientes tenían RVU de alto grado y cuadros recurrentes de infección del tracto urinario (ITU), el 72,2% evolucionó a la NFR antes de los 5 años de evolución del RVU y de ellos el 76,1% tenían RVU secundario. La proteinuria se observó en el 100% de los casos, asociado, en ocasiones, a la HTA.

Conclusiones: La presencia de cicatrices renales bilaterales en pacientes con reflujo vesicoureteral de alto grado, con infecciones urinarias recurrentes, unido a malformaciones del tracto urinario, representan los factores fundamentales que se relacionan con la aparición de la nefropatía de reflujo; constituye la proteinuria un elemento precoz y constante en pacientes que desarrollan una nefropatía por reflujo, la cual, unida a la hipertensión arterial, constituye un riesgo importante en el deterioro de la función renal en estos pacientes.

Palabras claves: Reflujo vesicoureteral; Nefropatía por reflujo; Insuficiencia renal crónica.

ABSTRACT

Introduction: Reflux nephropathy (RN) is the main complication of vesicoureteral reflux (VUR).

Material and methods: A retrospective study of 200 patients with VUR was made during 15 years. The time when proteinuria appeared, arterial hypertension, kind of scar and of reflux were determined.

Result: Nine percent of the patients (18 individuals) developed RN, all of them had high grade VUR and also had frequent episodes of urinary tract infections (UTI). Seventy two percent of patients developed RN during the first five years after the diagnosis of VUR and 76.1% of them had secondary VUR. Proteinuria was observed in 100% of patients and it was accompanied by arterial hypertension in some patients.

Conclusions: Bilateral renal scars in patients with high grade VUR, recurrent UTI associated to urinary tract malformations are the main risk factors for the developing of RN. Proteinuria is a constant and early element in patients with RN, and together with arterial hypertension are risk factors for the deterioration of renal function in these patients.

Key word: Vesicoureteral reflux; Reflux nephropathy; Chronic renal failure.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Saura Hernández. C/ Oria, 32 entre C. Central y P. Independencia. Rpto Virginia. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. *Correo electrónico:* nefroped@hped.vcl.sld.cu
Recibido: Junio 2004. *Aceptado:* Enero 2005

INTRODUCCIÓN

El desarrollo embriológico del riñón y de las vías urinarias es un proceso biológico de extraordinaria complejidad, determinado genéticamente^(1,2); diversos factores pueden afectar su desarrollo normal, lo cual explica que, aproximadamente el 40% de las anomalías congénitas de la especie humana se localicen en el tracto urinario y que el 10% de todos los seres humanos nazca con algún tipo de estas anomalías⁽³⁾. El Reflujo vesicoureteral (RVU) es la malformación congénita del tracto urinario más frecuentemente diagnosticada. Actualmente se plantea que el RVU tiene una presentación familiar, con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, donde el antígeno HLA B12 constituye un marcador genético^(1,4,5). Se considera que mutaciones en el gen Pax 2 intervienen en la aparición del RVU y que alteraciones del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), constituye un factor de riesgo de progresión de la NFR en estos pacientes⁽⁶⁻⁹⁾.

Existen varias teorías que tratan de explicar como el RVU puede provocar daño renal irreversible.

Primera teoría: RVU intraútero, obstrucción funcional, displasia renal.

Durante la vida intrauterina los mecanismos de daño renal suceden en ausencia de infección. El RVU congénito se produce como resultado de un fallo en la embriogénesis, que puede estar determinado genéticamente y que resulta en una posición ectópica del uréter, comprometiendo el desarrollo normal del riñón, el cual depende del efecto estimulador que la yema ureteral ejerce sobre el blastema meta-néfrico al unirse al mismo durante la nefrogénesis, provocando, finalmente, la formación de riñones displásicos^(4,5). Este factor puede ser mayor en los varones, que tienen en la vida intrauterina, mayor presión vesical, secundaria a la mayor longitud de la uretra⁽⁷⁾.

Segunda teoría: El reflujo estéril y su efecto concomitante en martillo de agua.

Teoría propuesta por Hodson en 1960⁽⁸⁾, quien demostró que con presiones de 35 mmHg se produce reflujo intrarrenal, lo cual sucede en el RVU grave, con lo cual puede producirse ruptura de conductos y túmulos con extravasación de orina en el parénquima renal. Se ha identificado la proteína de Tamm-Horsfall en el tejido intersticial, esta

glicoproteína de origen tubular puede actuar como auto-antígeno, estimulando la respuesta inmune, lo que provoca la liberación de interleuquinas, factor de necrosis tumoral, radicales libres lo cual provoca la muerte celular^(1,4).

Tercera teoría: Reflujo intrarrenal de orina infectada: la lesión del parénquima parece ser favorecida por la presencia del reflujo intrarrenal. Con la llegada del germen a este nivel se desencadena una respuesta inmune con liberación de sustancias proinflamatorias: IL1, IL6, factor de necrosis tumoral, radicales libres, que unidas al efecto tóxico de los superóxidos, producidos durante la reperusión, son los responsables de la muerte celular y la formación de cicatrices renales⁽¹⁰⁾.

Existe un número de pacientes en los que se ha documentado la existencia de cicatrices renales en ausencia de reflujo⁽¹¹⁾. En estos casos la virulencia bacteriana se incrementa con la adherencia del germen a los receptores específicos existentes en el uroepitelio, hasta alcanzar el parénquima renal sin necesidad de reflujo. Algunas cepas de *E. coli* son capaces de alterar la motilidad del uréter, creando una parálisis funcional con un gradiente de hasta 35 mm de Hg lo que posibilita la aparición de reflujo intrarrenal, sin que exista por uretrocistografía miccional un reflujo vesicoureteral.

Recientemente se ha planteado un mecanismo común del desarrollo de la hipertensión arterial y del deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía de reflujo, en estos pacientes puede estar alterada la hemodinamia intrarrenal o glomerular, mediado, al menos en parte, por el sistema renina angiotensina-aldosterona. La angiotensina II, además de su efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente, favorece la liberación de sustancias proinflamatorias y disminuye la capacidad de selectividad de la membrana basal glomerular⁽¹²⁾.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 200 pacientes con el diagnóstico de reflujo vesicoureteral, con seguimiento en el Hospital Pediátrico de Centro Habana, en el período comprendido desde enero de 1985 hasta diciembre de 2000. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, precisando, entre otros, los siguientes datos: edad al diagnós-

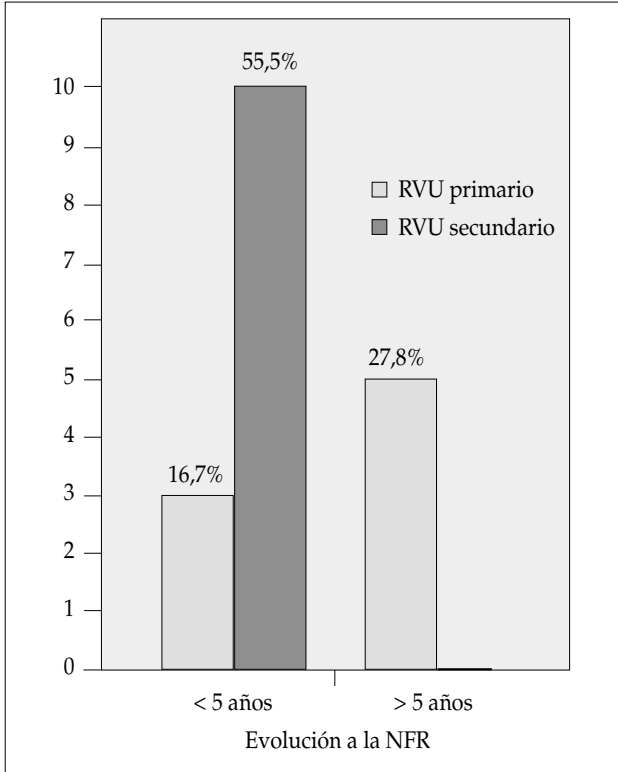


Figura 1. Relación entre el tipo de RVU y la NFR.

tico, grado del reflujo y etiología del mismo, así como número de episodios de infección del tracto urinario, presencia de cicatrices renales, tiempo de aparición de la proteinuria, de la hipertensión arterial y de la disminución del filtrado glomerular, en relación a la edad en que fue diagnosticado el RVU en los diferentes pacientes. Se utilizó la clasificación en grados de RVU, según el Comité Internacional de estudio de reflujo, el cual lo divide en 5 grados:

- Grado I: el contraste alcanza el uréter solamente.
- Grado II: alcanza la pelvis y los cálices sin dilatación.
- Grado III: dilatación moderada de pelvis y uréter, sin dilatación de cálices.
- Grado IV: moderada dilatación de los uréteres, cálices y pelvis.
- Grado V: dilatación importante de uréter, pelvis y cálices con desestructuración de los mismos.

Se consideró RVU primario el que no está asociado con disfunción neuromuscular o fenómeno obstructivo, y secundario al que se acompaña de este tipo de alteraciones anatómicas y/o funcionales.

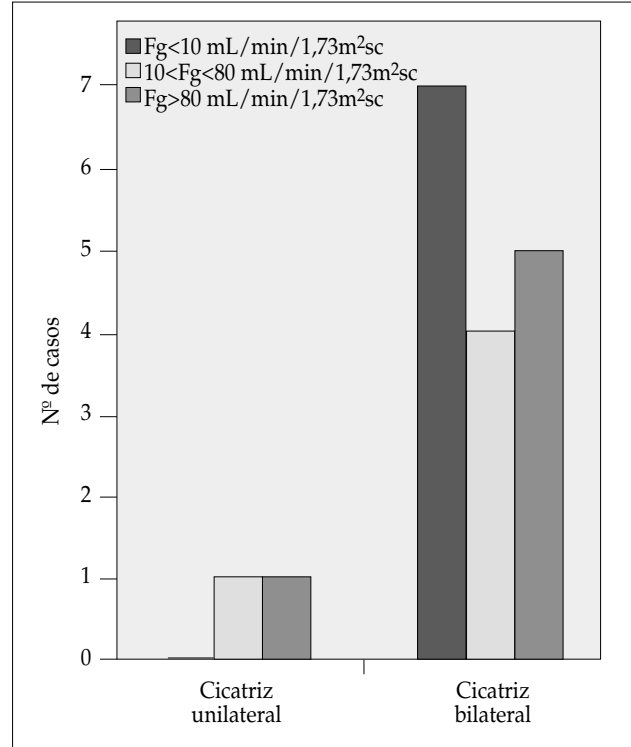


Figura 2. Localización de la cicatriz parenquimatosa y deterioro de la función renal.

Los datos fueron procesados estadísticamente por el método del valor porcentual.

RESULTADOS

La figura 1 representa los 18 pacientes que desarrollaron la NFR (9% de la serie estudiada), todos portadores de RVU bilateral y de alto grado, diagnosticados durante el primer año de vida. De ellos, 13 (72,2%) debutaron con la NFR antes de los 5 años de evolución, de los cuales 10 (76,1%) eran portadores de RVU secundario. Resulta interesante señalar que, en nuestra serie se incluyen 2 niños que presentaban, además del RVU grado II-III, un síndrome nefrótico congénito, de ellos uno fallecido y el segundo con insuficiencia renal crónica (IRC) grado 3, determinado por tener un FG entre 30 y 10 mL/min/1,73 m²sc.

El grado de deterioro de la función renal relacionado con la localización de la cicatriz se muestra en la figura 2, donde existió un predominio de la afectación renal bilate-

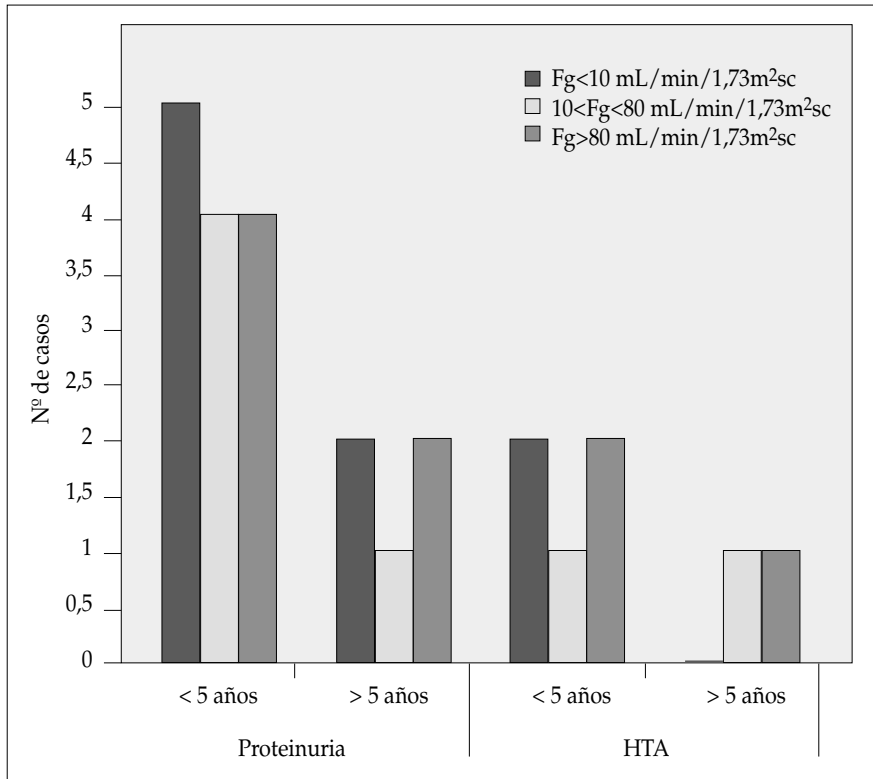


Figura 3. Influencia de la proteinuria y de la HTA en el daño renal.

ral (88,8%), constatándose en 7 pacientes (38,8%) un filtrado glomerular (FG) inferior a 10 mL/min/1,73 m²sc, el 22,2% (4 casos) tenían Fg entre 10 y 80 mL/min/m²sc y en 5 pacientes (27,7%) el Fg fue superior a 80 mL/min/1,73 m²sc. En dos pacientes se diagnosticaron cicatrices renales unilaterales.

La influencia de la proteinuria y de la HTA en la progresión del daño renal, resulta bien aceptada. En 18 pacientes que desarrollaron una NFR, se encontró la proteinuria como elemento constante, presentándose antes de los 5 años de evolución en 13 pacientes (70,2%) (Fig. 3). El 33,3% de los pacientes presentó cifras elevadas de tensión arterial, de ellos 5 debutaron con la HTA antes de los 5 años de evolución de la NFR.

El 5% de los pacientes con RVU estudiados tenía un RVU secundario, de ellos 6 (3% de la serie) obedecían a una valva de uretra posterior, de los cuales 4 (66,6%) tenían un FG inferior a 10 mL/min/1,73 m²sc, un paciente tenía asociado un divertículo vesical. Las disfunciones vesicales se presentaron en 4 pacientes, de los cuales 2 tenían una IRC grado III.

Los factores que se asocian con el desarrollo de la NFR se presentan en la figura 4. El 100% de los pacientes tenían un RVU de alto grado, de ellos 17 (94,4%) con antecedentes de episodios recurrentes de ITU; 10 pacientes presentaron un RVU secundario; de ellos 6 niños no tuvieron respuesta adecuada al tratamiento quirúrgico realizado.

DISCUSIÓN

Resulta bien conocida la relación existente entre RVU de alto grado y NFR, asociada o no a ITU. Se considera que los riñones con RVU de alto grado tienen un riesgo tres veces superior de desarrollar cicatrices renales que los que tienen un RVU leve, porque en ellos la posibilidad de reflujo intrarenal es mayor, así como los episodios de ITU recurrentes^(5,13,14). Este riesgo se incrementa cuando el RVU es secundario, en estos casos existe un sustrato anatómico importante para desarrollar un RVU de alto grado, y donde se hace necesario un tratamiento específico de la causa desen-

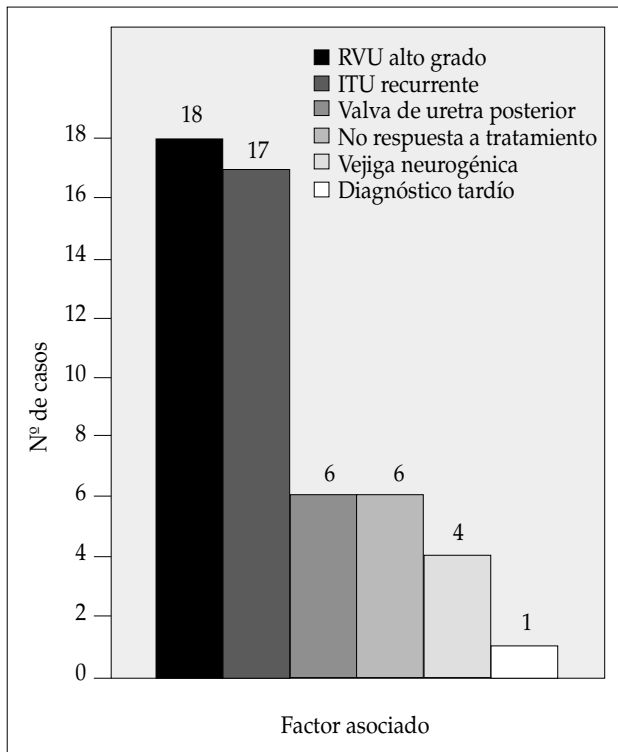


Figura 4. Factores que se asocian con el desarrollo de nefropatía por reflujo.

cadenante^(4,5). La ausencia de procesos infecciosos del tracto urinario no evita completamente el desarrollo de cicatrices renales, éstas se pueden producir con orinas estériles en pacientes con RVU de alto grado^(1,3,4). En los pacientes estudiados, el 72,2% debutaron con la NFR antes de los 5 años, de los cuales el 76,1% eran portadores de un RVU secundario. Una paciente, portadora de una vejiga neurogénica, se mantuvo sin manifestaciones clínicas de ITU y se diagnosticó a los 13 años, cuando ya tenía un FG inferior a 10 mL/min/1,73 m²sc, consideramos que en esta niña el reflujo intrarrenal de orinas estériles, mantenido durante años fue la causa fundamental que la llevó al deterioro de la función renal. Hondson y Rausley⁽⁵⁾ han demostrado que pueden existir lesiones de NFR en presencia de RVU de orinas estériles, siempre que existan presiones intravesicales elevadas.

El grado de afectación de la función renal en la NFR suele relacionarse con la intensidad y extensión de las cicatrices parenquimatosas. La evolución a la IRC terminal se presenta con mayor frecuencia en pacientes con

cicatrices bilaterales, aunque en la actualidad se considera que pacientes con afectación unilateral pueden tener compromiso de la función renal; tal vez asociado con la hiperfiltración mantenida que tiene lugar en estos glomerulos intactos del riñón contralateral, y donde en estudios histológicos se ha descrito el patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal, como respuesta a los cambios hemodinámicos que se producen a ese nivel^(4,5,14). Los resultados obtenidos en nuestra serie coinciden con otros autores^(10,11), existiendo un predominio de las cicatrices renales bilaterales en los pacientes que desarrollan una NFR.

La presencia de cicatrices renales bilaterales en pacientes con reflujo vesicoureteral de alto grado, con infecciones urinarias recurrentes, unido a malformaciones del tracto urinario, representan los factores fundamentales que se relacionan con la aparición de la nefropatía de reflujo. Constituye la proteinuria un elemento precoz y constante en pacientes que desarrollan una nefropatía por reflujo, la cual unida a la hipertensión arterial, constituyen un riesgo importante en el deterioro de la función renal en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eranna LG, Gordillo G. Malformaciones urológicas renales. En: Gordillo G. Nefrología pediátrica. Madrid: Mosby; 1996. p. 133-53.
2. Chernawsky DR, Segueira López ML, Gómez AR. Bases moleculares del desarrollo renal. *Arch Latin Nefr Ped* 2002; 2 (1): 13-29.
3. Glez R. Trastornos urológicos en los lactantes y niños. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Text Book of Pediatrics. 15 ed. Philadelphia: W.B.S Auroders Company; 2000. p. 625-9.
4. Rushton H. Vesicoureteral Reflux and scarring. En: Martin Barrat T, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4 ed. Baltimore: Lippincott Willims and Wilkinss; 1999. p. 851-72.
5. Navarro M, Espinosa L. Nefropatía por reflujo. En: García NV, Santos RF (eds.). Nefrología pediátrica. 1 ed. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 221-9.
6. Chertim B, Rolle U, Cascio S, Demot M, O'Brimns, Parkas A, et al. Upregulation of angiotensin II receptors in reflux nephropaty. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (2): 251-5.

7. Othomo Y, Nagaoca R, Kaneko K, Hnimda Y, Yan \mashiro Y. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2001; **16** (8): 648-52.
8. Hohenfeliner K, winger AM, Nauroth D, Jul E, Nehls O, Schaefer F. Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformations. *Pediatr Nephrol* 2001; **16** (4): 356-61.
9. Park HW, Koo Jw, Kim Js, Ha IS, Cheong HI, Chol Y. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropaty in children. *Nephron* 2000; **86** (1): 52-5.
10. Dillon MJ, Goomasekera CDA. Reflux nephropaty. *J Am Soc nephrol* 1998; **9**: 2377-83.
11. Rushton. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with Tc 99 m- DMSA renal Scintigraphy: evolution. Concepts and future directions. *Pediatr* 1997; **11**: 108-20.
12. Soergel M, Schaefer F. Effect of hypertension on the progression of chronic renal failure in children. *Am J Hypert* 2002; **15** (2): 543-5.
13. Fujimatsu A. Diagnosis of intrarrenal reflux and its role in pathogenesis of reflux nephropathy in children. *Kurume Med J* 2000; **47** (2): 109-14.
14. Jacobson SH, Eklof O, Ericlins L, Wikstadd I, Winberg J. Long term prognosis of post infectious renal scarring in relation to radiological finding in childhood a 27 years follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992; **6** (1): 19-24.