

ARTÍCULO ORIGINAL

Válvulas de uretra posterior y ausencia de reflujo vesicoureteral bilateral. Seguimiento de la función renal

*Posterior urethral valves and lack of bilateral vesicoureteral reflux.**Renal function follow-up background*Norma E. Guerra-Hernández¹, María Dolores Camargo-Muñiz², Luis Antón-Hernández³,
María Isabel Luis-Yanes⁴, Víctor M. García-Nieto⁴

Departamento de ¹Nefrología Pediátrica, Hospital General "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.; ²UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México; ³Urología y ⁴Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario de Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Resumen

Introducción. Las válvulas de uretra posterior congénitas son repliegues de mucosa que se originan únicamente en varones. Constituyen la causa más común de obstrucción de la vía urinaria en el período neonatal. Debido a la alta presión que se genera en la vejiga urinaria, con frecuencia se acompañan de reflujo vesicoureteral (RVU) bilateral. En ocasiones, el reflujo es unilateral, asociado a displasia renal homolateral (síndrome VURD). Se ha comunicado que en estos casos el pronóstico a largo plazo es mejor, no obstante, existe muy poca experiencia sobre éste en el subtipo constituido por los niños en los que no existe reflujo.

Métodos. Se estudiaron a 4 pacientes con válvulas de uretra posterior y ausencia de RVU, en seguimiento por un tiempo comprendido entre 3 y 6 años. Se describe su evolución desde el diagnóstico, la cirugía realizada, los marcadores de función renal, estudios de imagen y evolución. Así como los valores de los cocientes calculados entre las concentraciones urinarias de N-acetil-glucosaminidasa (NAG) y de microalbúmina con respecto a la creatinina urinaria.

Resultados. La función glomerular renal fue normal en los 4 casos. Únicamente un paciente tenía un discreto defecto de la capacidad de concentración y un ligero incremento en la eliminación urinaria de NAG.

Conclusiones. El manejo médico y quirúrgico de las válvulas de uretra posterior ha mejorado la supervivencia de los niños

Summary

Introduction. The posterior urethral congenital valves are mucosal folds in the posterior urethra that occur only in male patients. They are the most common cause of urinary tract obstruction in the neonatal period. Due to hyper pressure that begins in the urinary bladder, it is highly frequent for these to come together with bilateral vesico-ureteral reflux. In some cases, this reflux is unilateral and is associated with posterior urethral valve and renal dysplasia (VURD syndrome). A better long-term renal outcome in these cases has been reported. Nevertheless, there is very little experience regarding prognosis of the remaining group of children without reflux.

Methods. We studied 4 children with posterior urethral valves and lack of vesico-ureteral reflux with controlled follow-up during 3 and 6 years. We described disease presentation and clinical course from diagnosis, surgical intervention, renal function, radiologic features, N-acetylglucosaminidase (NAG), and microalbuminuria during follow-up.

Results. Renal glomerular function is normal in all 4 cases. Only one patient had a mild defect in urinary concentration capacity and a slight increase in urinary elimination of N-acetylglucosaminidase.

Conclusion. Medical and surgical management of the posterior urethral valves has improved long-term renal outcome in these patients. Lack of vesico-ureteral reflux, urinary ascites, urinary extravasation, and large congenital bladder diverticula

Solicitud de sobretiros: Dra. Norma E. Guerra Hernández, Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5133, Col. Capultitlán, Deleg. Gustavo A. Madero, C.P. 07370, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 26-07-2007.

Fecha de aprobación: 12-12-2007.

con este diagnóstico. La ausencia de RVU, la presencia de ascitis urinaria o urinoma en el período neonatal y la asociación con un gran divertículo vesical proveen un mecanismo de “escape”, lo que resulta en una preservación de la función renal.

Palabras clave. Válvulas de uretra posterior; reflujo vesicoureteral; displasia renal; uretra.

can serve as a pop-off mechanism to buffer hyperpressure in the urinary tract, leading to the preservation of improved renal function in boys with posterior urethral valves.

Key words. Posterior urethral valves; vesico-ureteral reflux; renal dysplasia, urethra.

Introducción

Las válvulas de uretra posterior congénitas son repliegues de mucosa en la uretra posterior, las cuales, por lo general, están unidas a la porción final del *verumontanum*.¹ Son la causa más común de obstrucción de la vía urinaria en varones en el momento del nacimiento.²

Esta condición es causa común, con alta frecuencia, de progresión a enfermedad renal terminal. Los factores asociados a un pobre pronóstico, en los casos de válvulas de uretra posterior, son el diagnóstico tardío, la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU) bilateral, una pobre función del detrusor y retardo en la maduración del esfínter urinario, las infecciones recurrentes del tracto urinario y la elevación persistente de las cifras de creatinina después de la ablación de las válvulas.¹⁻³

En 1982, Hoover y Duckett⁴ describieron la asociación de válvulas de uretra posterior, RVU unilateral y displasia renal ipsilateral. Se denominó con el nombre de síndrome VURD (*posterior urethral valves, unilateral vesicoureteral reflux and renal dysplasia*).⁴ En esta publicación, y en las posteriores sobre el tema,⁵⁻⁸ se hace referencia a la asociación con estenosis vesicoureteral contralateral, al lado del reflujo, y su posible acción protectora sobre la función renal del órgano sano.

El objetivo de este artículo es describir la evolución de cuatro pacientes con válvulas de uretra posterior sin RVU, en seguimiento durante un período de tiempo superior a tres años.

Métodos

Fueron analizadas, de forma retrospectiva, las historias clínicas de cuatro pacientes con válvulas de uretra posterior sin RVU al nacimiento. Se describe la evolución desde el momento del diagnóstico, la cirugía realizada, los marcadores de función renal, los estudios de imagen y la evolución durante un período de seguimiento comprendido entre tres y seis años. Se recogieron los valores plasmáticos de creatinina y se calculó su aclaramiento (FGR) mediante la fórmula de Schwartz.⁹ Se anotaron, asimismo, los valores de los cocientes calculados entre las concentraciones urinarias de N-acetil-glucosaminidasa (NAG) y de microalbúmina con respecto a la creatinina urinaria.

Las determinaciones de creatinina se realizaron mediante técnicas estándar usando un autoanализador Roche/Hitachi Modular®). La NAG se determinó usando el mismo sistema con un método colorimétrico enzimático basado en la hidrólisis de la NAG-diclorofenolsulfotaleína (Boehringer Mannheim). La albúmina urinaria se midió mediante una técnica nefelométrica (Array).

La capacidad de concentración urinaria fue determinada mediante la administración de 20 µg de desmopresina (DDAVP) por vía nasal o de 0.2 mg del mismo producto por vía oral. Las muestras urinarias fueron recogidas durante intervalos de 90 min. Se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad urinaria; ésta se determinó midiendo el punto de congelación en un osmómetro Osmostation™ OM-6050 (Menarini®). En uno de nuestros hospitales, en recién nacidos, se consideran valores normales los superiores a 450

mOsm/kg y por encima del año de edad, los superiores a 835 mOsm/kg.^{10,11}

Resultados

Los datos correspondientes al momento del diagnóstico se muestran en el cuadro 1. Tres de los casos se diagnosticaron *in utero* mediante ultrasonidos por presencia de uretero-hidronefrosis. El paciente del caso 2 se diagnosticó a los 22 meses de edad.

El primer niño desarrolló, en los primeros días de vida, una infección de vías urinarias por *Serratia marcescens*. En la cistouretrografía miccional (CUMS) se observó la presencia de una vejiga espiculada con dilatación de la uretra posterior sin RVU. La urografía endovenosa mostró una dilatación pielocalicial bilateral con mega-uréteres, siendo mayor el del lado derecho.

En el segundo caso, se reportó uretero-hidronefrosis bilateral con uréteres dilatados hasta su desembocadura en vejiga. La CUMS mostró un gran divertículo vesical izquierdo y estenosis en la uretra posterior (Fig. 1).

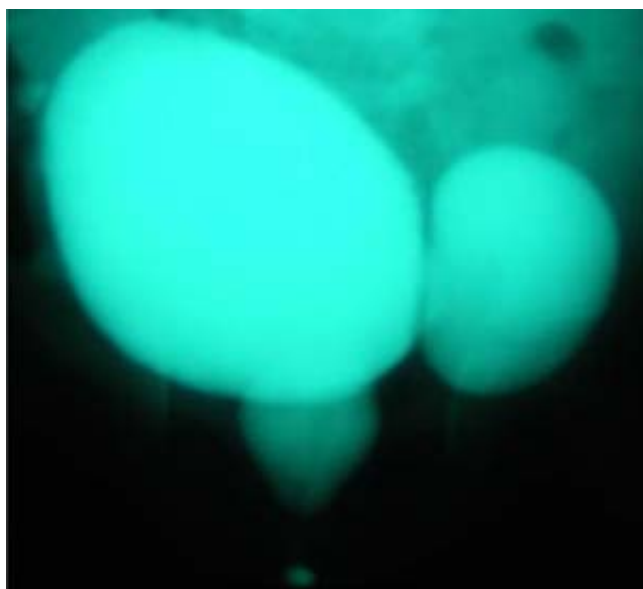


Figura 1. Cistografía miccional. Gran divertículo vesical en el paciente 2. La vejiga no muestra muchos signos de hiperpresión. Uretra posterior dilatada.

En el tercer paciente, la CUMS mostró las válvulas de uretra posterior y una vejiga de lucha, trabeculada, con divertículos (Fig. 2). Se realizó la ablación de las válvulas y, posteriormente, se documentó una estenosis vesicoureteral bilateral que se resolvió con un implante bilateral (Fig. 3).

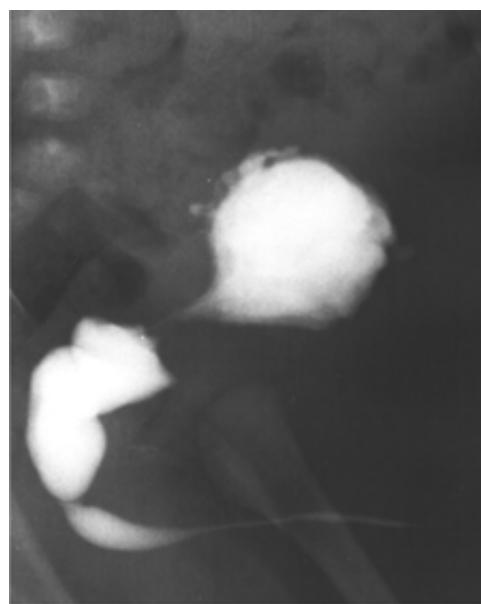


Figura 2. Cistografía miccional en el paciente 3. Se observa una vejiga hipertónica con pseudodivertículos. Uretra posterior dilatada con una válvula uretral. Ausencia de reflujo vesicoureteral.



Figura 3. Urografía excretora en el paciente 3. Se aprecia una hidronefrosis bilateral secundaria a estenosis vesicoureteral bilateral.

El cuarto niño padeció una infección urinaria en el primer mes de vida. La CUMS evidenció la existencia de múltiples divertículos vesicales, sin demostrarse RVU.

Al diagnóstico, los cuatro pacientes tenían niveles normales de creatinina y de eliminación urinaria de NAG. Todos tenían defecto de la capacidad de concentración urinaria y, tres de ellos, mostraron un incremento en la eliminación urinaria de microalbúmina (Cuadro 1). La obstrucción funcional en el renograma correspondió a la ausencia de estenosis vesicoureteral orgánica, con obstrucción secundaria a la hipertrofia de la pared vesical. Una vez que fue resuelta la vejiga de lucha, al corregir quirúrgicamente las válvulas, la obstrucción desapareció.

Al final del período de seguimiento, en los cuatro pacientes el aclaramiento de creatinina seguía manteniéndose dentro de los parámetros normales. Únicamente, un paciente tenía un discreto defecto de la capacidad de concentración y un li-

gero incremento en la eliminación urinaria de NAG.

En el DMSA no se encontraron datos de displasia renal. En los pacientes 3 y 4 se reportaron alteraciones en el DMSA, típicas de zonas de hipocaptación, secuelas de episodios previos de pielonefritis (Cuadro 2).

Discusión

Actualmente, el manejo médico y quirúrgico de las válvulas de uretra posterior ha mejorado la evolución clínica y la supervivencia de los niños con este diagnóstico.

Se han identificado tres variables anatómicas que asociadas a válvulas de uretra posterior, proveen un mecanismo de “escape”, lo que resulta en una preservación de la función renal. Estas variables son: ausencia de RVU, presencia de ascitis urinaria o urinoma en el período neonatal, y la asociación con un gran divertículo vesical.²

Cuadro 1. Datos clínicos, gammagráficos y de función renal al diagnóstico

Caso	Edad del diagnóstico	Qx inicial (días)	Cr I (mg/dL)	FGR I (mL/min/1.73 m ²)	Osmolalidad (mOsm/kg)	MAU/Cr (µg/µmol)	NAG/Cr (U/g)	Renograma
1	<i>In utero</i>	49 días	0.27	85	279	16.6	14.76	Hidronefrosis bilateral Obstrucción funcional
2	22 meses	22 meses	0.34	132	188	—	11.23	Hidronefrosis bilateral Obstrucción funcional
3	<i>In utero</i>	50 días	0.32	82	362	7.38	5.34	Estenosis vesicoureteral bilateral
4	<i>In utero</i>	33 días	0.18	123	273	80.0	0.90	Hidronefrosis bilateral Obstrucción funcional

Qx inicial: edad en el momento del tratamiento quirúrgico inicial (fulguración transuretral de válvulas); Cr: creatinina; Cr I: concentración plasmática de creatinina; FGR I: filtración glomerular renal (aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Schwartz); osmolalidad: valor máximo obtenido en la prueba de concentración con desmopresina intranasal; MAU/Cr y NAG/Cr: cociente entre las concentraciones urinarias de microalbúmina y N-acetilglucosaminidasa con respecto a la creatinina

Cuadro 2. Datos clínicos, gammagráficos y de función renal al final del período de seguimiento

Caso	Edad actual (años)	ITU	Cr 2 (mg/dL)	FGR 2 (mL/min/1.73m ²)	Osmolalidad (mOsm/kg)	MAU/Cr (µg/µmol)	NAG/Cr (U/g)	DMSA final
1	6	Ninguna	0.38	170	903	0.78	1.45	Normal
2	6	Ninguna	0.40	120	980	2.97	2.40	Normal
3	5	Una	0.50	125	886	0.32	3.67	Cicatriz en el polo inferior izquierdo
4	3	Dos	0.40	123	755	0.80	7.88	Defecto de captación en el polo superior derecho

ITU: infecciones del tracto urinario febriles en la edad pediátrica; Cr: creatinina; Cr 2: concentración plasmática de creatinina; FGR 2: filtrado glomerular renal (aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Schwartz); osmolalidad: valor máximo obtenido en la prueba de concentración con desmopresina intranasal; MAU/Cr y NAG/Cr: cociente entre las concentraciones urinarias de microalbúmina y N-acetilglucosaminidasa con respecto a la creatinina; DMSA: gammagrafía renal realizada con ^{99m}TcDMSA

Teóricamente, las altas presiones causadas por la obstrucción uretral pueden contribuir al daño renal. Para algunos autores, la hiperpresión generada proximalmente a la obstrucción uretral, es la principal responsable de las alteraciones del parénquima renal *in utero*,^{12,13} ocasionando una obstrucción funcional, la cual es provocada por factores que pueden interferir circunstancialmente con el filtrado glomerular, siendo el más importante la hipertensión intraluminal causada por la alta presión secundaria a la obstrucción uretral. En cambio, para otros autores existe un defecto común en el desarrollo del riñón y de las vías urinarias (*bud theory*).

Inicialmente, Beck,¹³ en consonancia con Osathanondh y Potter,¹⁴ demostró, en modelos experimentales animales, el hallazgo de cambios displásicos en riñones que eran obstruidos en etapas tempranas de la embriogénesis. Los estudios ya clásicos de Henneberry y Stephens,¹⁵ y anteriormente de Mackie y Stephens,¹⁶ dieron luz a la *teoría del brote (bud theory)*, la cual defiende el origen común de la displasia renal, de las válvulas de uretra posterior y, por ende, del RVU. De forma grosera, se puede resumir que estos autores observaron que todos los riñones displásicos de estos pacientes se asocian a RVU, mientras que no to-

dos los RVU se acompañan, necesariamente, de displasia. Estudiaron la región distal del uréter y concluyeron que los riñones eran tanto más displásicos cuanto más lateralizada era la inserción ureteral en la vejiga. La *teoría del brote* propugna que una localización anormal del brote ureteral primigenio en el conducto de Wölff conlleva una inserción ectópica del uréter en la vejiga en formación (con un túnel submucoso muy corto) e induce el desarrollo de la porción periférica del metanefros, generando un riñón displásico. Esta teoría explicaría los resultados de múltiples publicaciones que describen la presencia de cambios displásicos primarios y secundarios en riñones de niños con válvulas de uretra posterior. Estos trabajos y otros posteriores ponen en tela de juicio la indicación de algunas intervenciones quirúrgicas fetales de descompresión de la vía urinaria.¹⁷

El síndrome VURD se ha asociado a un excelente pronóstico en la función renal. En este sentido, Cuckow y col.,⁷ en su artículo sobre seguimiento a largo plazo de estos pacientes, indicaron que los niveles plasmáticos de creatinina eran normales en 67% de los casos durante los dos primeros años de vida, en 50% entre los cuatro y cinco años, y sólo en 30% entre los ocho y los 10 años. En este reporte, la evolución de los pacientes ha

sido favorable en los cuatro casos, básicamente por no existir displasia renal asociada.

Curiosamente, la situación en la que no se comprueba la existencia de RVU bilateral, no tiene

denominación propia. Si se confirma con nuevos estudios que no se acompañan nunca de displasia renal, bien podría denominarse como WVURD (*without vesicoureteral reflux and renal dysplasia*).

Referencias

1. 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: 857-60.
2. Rittenberg MH, Hulbert WC, Snyder HM, Duckett JW. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol*. 1988; 140: 993-6.
3. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 874-9.
4. Hoover D, Duckett W. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. *J Urol*. 1982; 128: 994-7.
5. Greenfield SP, Hensle TW, Berdon WE, Wigger HJ. Unilateral vesicounilateral reflux and unilateral non functioning kidney associated with posterior urethral valves- a syndrome? *J Urol*. 1983; 130: 733-8.
6. Donnelly LF, Gylys-Morin VM, Wacksman J, Gelfand MJ. Unilateral vesicoureteral reflux: association with protected renal function in patients with posterior urethral valves. *Am J Roentgenol*. 1997; 168: 823-6.
7. 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: 1004-7.
8. Montes de Oca-Melián A, Marrero-Pérez CL, López-Almaraz R, Antón-Hernández L, García-Nieto V. Válvulas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral unilateral y displasia renal (síndrome VURD). Seguimiento de la función renal a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 280-3.
9. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58: 259-63.
10. García-Nieto V, Santos F. Pruebas funcionales renales. En: García NV, Santos F, Rodríguez IB, editores. *Nefrología pediátrica*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 51-62.
11. García-Medina A, Morera A, Muros M, García-Nieto V. Incidencia del defecto de la capacidad de concentración en la infancia. *An Esp Pediatr*. 1984; 21 Supl. 20: 160-1.
12. Cussen LJ. Cystic kidneys in children with congenital urethral obstruction. *J Urol*. 1971; 106: 939-41.
13. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol*. 1971; 105: 784-9.
14. Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by micro dissection. Development of vascular pattern of glomerulus. *Arch Pathol*. 1966; 82: 403-11.
15. Henneberry MO, Stephens FD. Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. *J Urol*. 1980; 123: 912-5.
16. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol*. 1975; 114: 274-80.
17. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, Stuhldreier G, von Schweinitz D. Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: a primary or a secondary malformation? *Pediatr Surg Int*. 2002; 18: 119-22.