

Demostración de la existencia de un reflujo vesicoureteral adquirido tras períodos prolongados en diálisis

F. Caravaca, J. Herrera*, R. Robles, J. F. Espárrago, J. J. Cubero, M. Arrobas, J. L. Pizarro y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología y * Servicio de Urología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Se ha observado una alta prevalencia de reflujo vesicoureteral (RVU) no sospechado clínicamente en aquellos pacientes en diálisis a los que se les realiza cistouretrografías (CUMS) previas al trasplante renal. Existen dudas sobre el significado de esta lesión y qué actitud terapéutica se debe tomar antes del trasplante.

Para investigar este tema se ha estudiado el CUMS de 136 pacientes urémicos (edad media \pm DE 44 ± 11 años, 74 varones y 62 hembras), que fueron realizados antes de su entrada en programa de diálisis. Posteriormente, 21 pacientes (48 ± 8 años, 10 varones y 11 mujeres) con estudios CUMS normales antes de su entrada en diálisis accedieron a repetirse el estudio tres o más años después, recogándose, además, los datos de un estudio electroneurográfico (ENG), relación de Valsalva (RV), diuresis residual (DR) y número de infecciones urinarias en los tres últimos años (IU).

Se observó una prevalencia de RVU no sospechado clínicamente del 6,9 % en los pacientes que se realizaron el CUMS antes de su entrada en diálisis, mientras que ésta fue del 33 % (7/21) en los pacientes que se repitieron la prueba tres o más años después (diferencias de prevalencia de RVU no sospechado clínicamente en ambos grupos, 6,9 % frente 33 %, $p = 0,001$). Se correlacionó la presencia o ausencia de RVU en los 21 pacientes que se repitieron el CUMS con el tiempo en diálisis, ENG, RV, DR e IU. Únicamente se observó una menor DR en aquellos pacientes que desarrollaron RVU (7 ml/24 h frente a 132 ml/24 h, $p = 0,014$).

En conclusión, la estancia prolongada en diálisis causa una alta incidencia de RVU en aquellos pacientes con estudio CUMS previo normal. Probablemente este hallazgo está relacionado con los cambios morfológicos y funcionales de una vejiga «vacía». Para tomar una actitud terapéutica adecuada sobre este tipo de RVU debe ser estudiada su reversibilidad o no tras el trasplante renal.

Palabras clave: **Diálisis. Trasplante renal. Reflujo vesicoureteral.**

Recibido: 27-IX-89.
En versión definitiva: 10-I-90.
Aceptado: 16-I-90.

Correspondencia: Dr. D. F. Caravaca.
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
Carretera de Portugal, s/n.
06080 Badajoz.

EVIDENCE OF VESICoureTERAL REFLUX DE NOVO IN CHRONIC DIALYZED PATIENTS

SUMMARY

Many authors have reported a high unexpected prevalence of vesicoureteral reflux (VUR) in chronic dialyzed patients. Although, the relation of this observation with long-term dialysis or less residual diuresis supports the idea that this finding may be a novel urological lesion, this has scarcely been demonstrated.

To assess this issue we studied retrospectively the cystoureterogram (CUM) of 136 uremic patients (mean age \pm SD 44 ± 11 year, 74 M/62 F) which were performed just before they were undergone to dialysis program. The prevalence of unexpected VUR was 6.9 %. Subsequently, 21 patients (mean age \pm SD 48 ± 8 , 10 M/11 F) with normal CUM studies prior dialysis program gave us the consent to repeat the CUM study 3 or more years after. Seven (33 %) showed VUR (3 unilateral and 4 bilateral) (differences of prevalence of unexpected VUR, 6.9 vs 33 %, $p = 0.001$). The presence or absence of VUR in these patients were correlated with the time on dialysis, electroneurographic study, Valsalva ratio, residual diuresis and frequency of urinary tract infections in the last three years. The unique significant correlation observed was the less residual diuresis in VUR patients (7 ml/24 h vs 132 ml/24 h, $p = 0.014$).

In conclusion, long periods on dialysis cause a high incidence of VUR de novo, probably related with morphological or functional changes in a «voided bladder». Further studies would be needed to ascertain whether this type of VUR is reversible or not after renal transplantation.

Key words: **Dialysis. Renal transplantation. Vesicoureteral reflux.**

Introducción

La cistouretrografía (CUMS) forma parte del estudio rutinario de cualquier paciente en programa de trasplante renal en muchos centros. De esta manera se ha observado una alta incidencia de reflujo vesicoureteral (RVU) no sospechado clínicamente en los pacientes con uremia terminal en tratamiento crónico con diálisis¹⁻⁴. La gran mayoría de estas publicaciones se basan en los hallazgos de un solo estudio CUMS a lo largo del período evolutivo en diálisis, con lo cual los datos sólo se pueden presentar como prevalencia en un determinado momento de la evolución. Así, se ha sospechado que el RVU podría ser adquirido en diálisis al observar una mayor prevalencia de esta patología entre los pacientes con un tiempo más prolongado en tratamiento sustitutivo de su función renal⁴. No obstante, estos estudios no descartan que el RVU pudiera ser previo al tratamiento en diálisis o incluso relacionado con la etiología de la insuficiencia renal.

Algunos autores han puesto de manifiesto el efecto adverso del RVU de los riñones propios en la evolución del riñón trasplantado. No sólo se ven favorecidos las infecciones urinarias⁵, sino que existe una mayor probabilidad de desarrollo de glomerulopatía sobre el riñón trasplantado⁶. Por esta causa algunos

grupos⁷ han sugerido la nefrectomía de los riñones con reflujo antes del trasplante renal, aunque por la gran morbilidad de la intervención y en ausencia de estudios más sólidos que demuestren esta asociación, otros autores⁸ creen discutible un tratamiento tan radical.

Desde el año 1982 el estudio CUMS se realiza de forma rutinaria en nuestro Servicio antes o inmediatamente después de la entrada en programa de diálisis a todo paciente que vaya a ser incluido en programa de trasplante renal. De esta forma esta fuente de datos nos ofrece la posibilidad de estudiar la prevalencia del RVU antes de la entrada en diálisis y en aquellos con estudio CUMS normal, averiguar si esta patología es ciertamente adquirida y su incidencia.

Material y métodos

Población

Desde el año 1982 fueron incluidos en programa de trasplante renal 136 pacientes urémicos terminales (edad media \pm DE 44 ± 11 años, 74 varones y 62 hembras), a los que se les realizó de forma rutinaria un estudio CUMS antes o inmediatamente después de su inclusión en programa de diálisis.

Tabla I

	Con RVU	Sin RVU	P
Número pacientes	7	14	
Edad (años)	49 ± 9	48 ± 9	—
Sexo	4 V/3 H	6 V/8 H	—
T. en diálisis (meses)	63 ± 17	53 ± 17	0,12
VCM (m/seg)	46 ± 2	46 ± 3	—
VCS (m/seg)	43 ± 5	42 ± 4	—
Infec. urinarias	0,14 ± 0,3	0,64 ± 1,1	0,14
Valsalva ratio	1,16 ± 0,1	1,2 ± 0,08	0,17
Diuresis residual (ml/d)	7 ± 18	132 ± 138	0,014

Abreviaturas: RVU: reflujo vesicoureteral; VCM, velocidad de conducción motora; VCS, velocidad de conducción sensitiva. V, varón; H, mujer.

La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada, 37; glomerulopatías, 35; poliquistosis, 20; enfermedad vascular (incluyendo hipertensión arterial maligna), 6; nefropatías hereditarias (excluyendo poliquistosis), 3; nefropatía intersticial crónica, 15; nefropatía de reflujo, 4; tuberculosis; 3; enfermedades sistémicas, 8; diabetes, 5.

De los 136 pacientes estudiados, 62 cumplieron los criterios de tener un estudio CUMS normal a la entrada del programa de diálisis y llevar más de tres años en éste. De éstos, 21 accedieron a repetirse el estudio CUMS tras serles explicado el fin del mismo. La edad media fue de 48 ± 8 años (10 varones, 11 hembras). La etiología de la insuficiencia renal: no filiada, 10; glomerulopatía, 4; poliquistosis, 4; HTA maligna, 2; lupus eritematoso, 1.

Métodos

El estudio CUMS se realizó de forma estándar, llenando la vejiga tras cateterización con una solución isotónica con un 30 % de contraste radiográfico. El llenado vesical se realizó elevando el contenedor de la solución a una altura entre 60 y 80 cm de la sínfisis del pubis. La cantidad máxima de solución infundida fue de 250 ml, parando ésta cuando el paciente notaba sensación de plenitud vesical. Las placas se realizaron en posición de Tendelenburg en la fase de llenado y en posición sentada en la fase miccional. Si el paciente presentaba infección urinaria activa o sospecha de ésta, el estudio CUMS fue diferido quince días, tras recibir durante diez días tratamiento antibiótico adecuado. Todos los pacientes fueron tratados profilácticamente con una sola dosis de tobramicina a dosis de 1,5 mg/kg, antes de la realización de la prueba.

Se definió RVU no sospechado clínicamente como aquel RVU que aparecía en pacientes que no estaban previamente diagnosticados de nefropatía de reflujo, tuberculosis del tracto urinario o vejiga neurógena.

La evaluación de la gravedad del reflujo se realizó según la clasificación de Dwoskin y Perlmutter⁹ en grados I, IIA, IIB, III y IV.

En ninguno de los pacientes se realizó estudio urodinámico.

En los 21 pacientes que accedieron a repetirse el estudio CUMS se realizó, además, un estudio electroneurográfico en ciático popliteo externo, recogiendo la velocidad de conducción motora y sensitiva; un test de Valsalva siguiendo el protocolo previamente descrito por otros autores¹⁰, recogiendo la relación de Valsalva. De sus historias clínicas se recogieron los datos referentes al tiempo en diálisis y el número de episodios de infecciones del tracto urinario en los últimos tres años. La diuresis residual máxima se midió durante el día previo a la diálisis en el período más prolongado interdiálisis.

Estadística

Los datos se expresan en media y desviación estándar. Para la inferencia de los datos se ha utilizado el test de Chi-cuadrado y la t de Student para datos no apareados. Se ha considerado como estadísticamente significativa una p menor a 0,05.

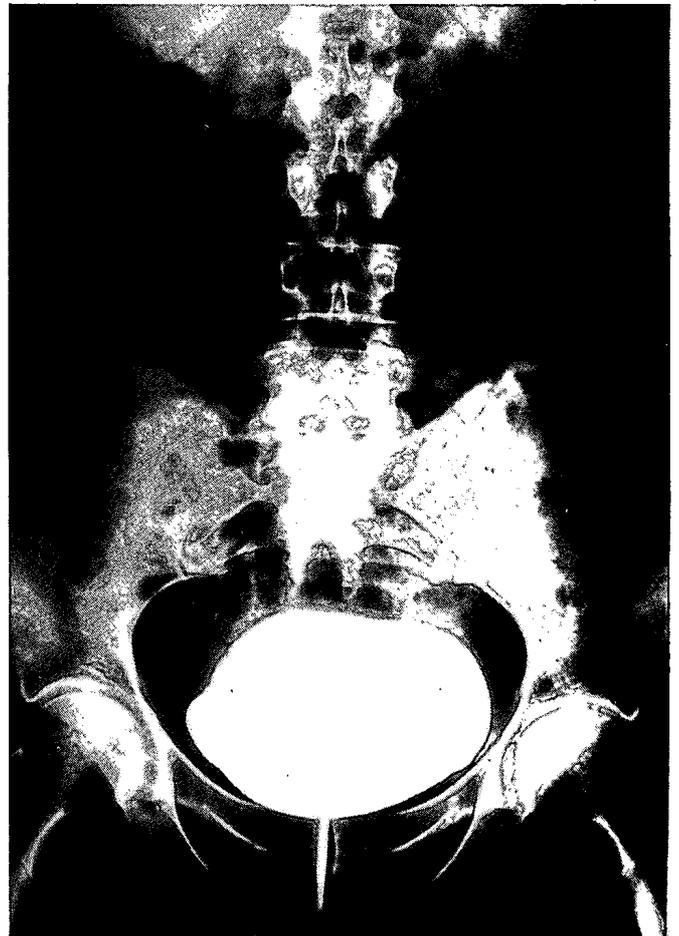


Fig. 1.—Cistouretrógrafa de una paciente de cincuenta y dos años realizada justo antes de su entrada en programa de diálisis.

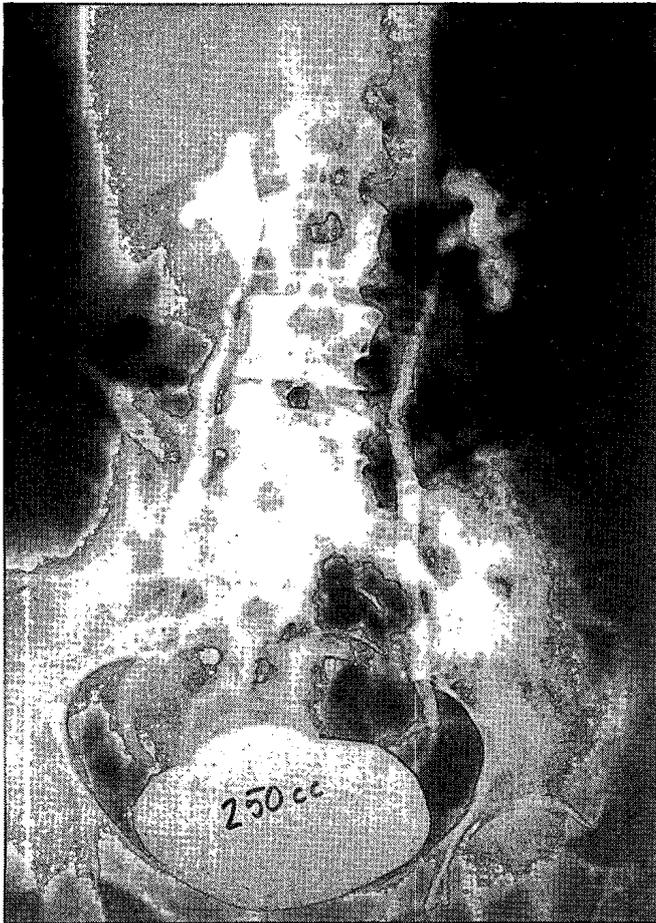


Fig. 2.—Cistouretrógrafa realizado treinta y nueve meses después a la misma paciente de la figura 1, donde se demuestra la existencia de RVU bilateral grado IV (Dwoskin-Perlmutter).

Resultados

Prevalencia de RVU antes de la entrada en diálisis

De los 136 pacientes estudiados, 16 presentaron un CUMS patológico: RVU bilateral en ocho y unilateral en otros ocho, con un grado IV en cinco pacientes, de los cuales cuatro estaban diagnosticados de nefropatía de reflujo. Otros tres pacientes con tuberculosis del tracto urinario presentaban RVU (uno bilateral grado III y dos unilateral). Así, excluyendo los pacientes con nefropatía de reflujo previamente diagnosticada y tuberculosis, la prevalencia de RVU no sospechado clínicamente fue del 6,9 % (9/129). La causa de la insuficiencia renal de estos nueve pacientes fue: no filiada, 5; glomerulopatías, 2; HTA maligna, 1 y poliquistosis, 1. Estos RVU fueron: bilateral grado IV en un paciente, bilateral grado III en dos pacientes y bilateral grado IIA en uno. Los cinco restantes presentaron diversos grados de RVU unilateral.

Incidencia de RVU tras un período prolongado en diálisis

De los 21 pacientes con estudio CUMS previo normal que accedieron a repetirse el estudio tres o más años después del comienzo de la diálisis, siete presentaron RVU (33 %) (diferencias de prevalencia de RVU no sospechado clínicamente entre los 136 pacientes estudiados antes de entrar en diálisis y los 21 tras este período en diálisis, 6,9 % frente 33 %, $p = 0,001$, Chi-cuadrado). En dos casos este reflujo fue bilateral grado IV; en otros dos, bilateral grado III, y en los tres restantes, unilateral. La etiología de la insuficiencia renal en los pacientes que desarrollaron RVU fue: no filiada, 4, glomerulopatía, 2, HTA maligna, 1.

Diferencias entre los pacientes con o sin RVU tras diálisis

Se dividieron los 21 pacientes en dos grupos, según tuvieran o no RVU; mostrándose en la tabla I los datos comparados de ambos grupos. Cabe destacar la menor diuresis residual de los pacientes que desarrollaron RVU. Todos los pacientes con RVU, salvo uno, que recogió como diuresis máxima 50 ml, tenían anuria absoluta. De los 14 pacientes sin RVU, cuatro de ellos presentaron anuria absoluta (diferencia en el porcentaje de anúricos entre ambos grupos, $p = 0,04$, Chi-cuadrado con corrección continua).

Discusión

Varios grupos de autores han publicado una alta prevalencia de RVU en pacientes urémicos terminales en tratamiento con diálisis¹⁻⁴, aunque la frecuencia de este hallazgo entre los diversos trabajos es amplia, oscilando entre 4,9 % hasta un 30 %. Estas diferencias pueden ser explicadas, como se deduce del trabajo presentado por Schmidt y cols.⁴ en base al período de tiempo en diálisis de los diferentes grupos de pacientes estudiados, mostrando estos autores una prevalencia del 60 % de RVU en pacientes con más de cuarenta y ocho meses de evolución en diálisis.

A pesar de esta alta prevalencia, el significado de esta lesión nunca ha sido aclarado, y cabría hacerse las siguientes preguntas: ¿Cuál es la prevalencia del RVU en la insuficiencia renal terminal antes de que requiera diálisis?, ¿existe realmente un RVU asociado a períodos prolongados en diálisis y cuál es su incidencia?, ¿qué circunstancias se asocian a este RVU? y ¿qué ocurre con este RVU tras la implantación de un injerto renal funcionante? Con los datos recogidos durante siete años en un grupo de 136 pacientes hemos pretendido contestar las tres primeras preguntas.

La prevalencia de RVU no sospechado clínicamente fue del 6,9 %, cifra bastante cercana y no estadísticamente significativamente al 4,4 % observado en grupos de pacientes sin uremia¹¹ y al 4,5-8 % en-

contrada por algunos autores en pacientes con insuficiencia renal terminal^{5, 12}. La prevalencia de este RVU en pacientes diagnosticados histológicamente de glomerulonefritis fue muy pequeña (5,7 %), por lo que se puede descartar que el RVU esté en relación significativa con esta etiología de la insuficiencia renal, como han afirmado otros autores³.

De los 21 pacientes con estudio CUMS normal previo a la entrada en diálisis, siete desarrollaron tres o más años después RVU (33 %), con lo que se demuestra que esta anomalía es adquirida durante el período dialítico. Así, parece que existe una asociación entre el RVU y el tiempo en diálisis, y por tanto se puede pensar en una relación entre el deterioro progresivo del paciente urémico parcialmente tratado con diálisis y el desarrollo del RVU. En las primeras publicaciones sobre este tema se intentó relacionar el RVU con el desarrollo de la neuropatía autónoma asociada a la uremia crónica¹³, aunque tras minuciosos estudios electromiográficos y cistométricos se demostró cierto grado de disfunción vesical, más en relación con la disminución de la diuresis que con la afectación del sistema nervioso autónomo de la uremia. En el estudio presentado no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de deterioro del sistema nervioso periférico o autónomo entre los pacientes con o sin RVU.

Tampoco en este estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al período de estancia en programa de diálisis, pero sí con la diuresis residual, presentando prácticamente todos los pacientes con RVU una anuria absoluta. Algunos autores^{4, 7} hacen referencia a la menor diuresis residual o a la anuria de los pacientes con RVU en diálisis, aunque en algunos casos la diferencia no es estadísticamente significativa y en otros sorprende la presencia de pacientes aislados con buena diuresis residual y RVU. Una explicación a estos hallazgos podría estar en los diferentes métodos empleados para demostrar el RVU en diálisis. Existe una clara relación entre el tiempo en diálisis y la anuria, sobre todo en pacientes con patología glomerular o vascular, en los que precisamente se han centrado estos trabajos. Así pues, la relación podría estar en el tiempo de anuria a lo largo de la evolución del paciente. Entonces ¿cómo explicar la presencia de RVU y diuresis residual en casos aislados? Probablemente al no descartar en estos estudios la presencia de RVU previo a la entrada en diálisis quedarían incluidos pacientes con verdaderas nefropatías de reflujo, que, basándose en la ausencia de infecciones urinarias previas, podrían haber pasado desapercibidas, como no es infrecuente que ocurra y que ha sido puesto de manifiesto por algunos autores^{12, 14}.

Por tanto parece existir una estrecha relación entre una vejiga «vacía» y la presencia de RVU cuando se llena en un estudio CUMS, es decir, que el RVU no

es real, ya que no existe orina y únicamente se comprueba una alteración de la barrera vesicoureteral. El origen de este trastorno funcional podría estar en relación con la menor capacidad y tono de la musculatura de la pared vesical¹³, aunque este punto merece ser aclarado con más detalle por estudios urológicos.

Así pues, parece necesario distinguir entre el RVU antes de diálisis y el que se adquiere tras la misma, fundamentalmente por la actitud terapéutica que se debe tener en cada caso. Para ello es necesario demostrar si la alteración en la barrera vesicoureteral persiste en los pacientes con diuresis adecuadas procedentes de un riñón trasplantado. Si esta alteración fuera reversible, en primer lugar habría que reconsiderar la morbilidad de las infecciones urinarias¹⁵ o el desarrollo de glomerulopatías tras el trasplante renal en pacientes con RVU no tratado antes de diálisis, y en segundo lugar, se podrían evitar nefrectomías o correcciones quirúrgicas de un RVU falso.

Bibliografía

1. Mosconi CEV, Ianhez LE, Borrelli M, Sabbaga E y Campos Freire JG: Vesicoureteral reflux in patients in end stage chronic renal failure. *Urol Int* 4:357-361, 1975.
2. Bakshandeh K, Lynne C y Carrion H: Vesicoureteral reflux and end stage renal disease. *J Urol* 116:557-558, 1976.
3. Huland H, Buchardt P, Köllermann M y Agustin J: Vesicoureteral reflux in end stage renal disease. *J Urol* 121:10-12, 1979.
4. Schmidt H, Rauber K, Fassbinder W, Hanke P y Schoeppe W: Unexpected frequent incidence of vesicoureteral reflux in hemodialysis patients with primary diagnosis of glomerulonephritis (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 3:544, 1988.
5. Niyamathullah MM, Kakre N, Thomas PP, Jacob CK, Kirubakaran MG, Gopalakrishnan G y Shastry CM: Reflux nephropathy as a cause of end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 32:49, 1989.
6. Mathew TM, Mathews DC, Hobbs JB y Kincaid-Smith P: Glomerular lesions after renal transplantation. *Am J Med* 59:177-182, 1975.
7. Konnak JW, Hyndman CW y Cerny JC: Bilateral nephrectomy prior to renal transplantation. *J Urol* 107:9-11, 1972.
8. Bishop MC, Moss SW, Oliver DO, Dunnill MS y Morris PJ: The significance of vesicoureteral reflux in non-pyelonephritic patients supported by long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 8:354-362, 1977.
9. Dvoskin JY y Perlmutter AD: Vesicoureteral reflux in children: A computerized review. *J Urol* 109:888-892, 1973.
10. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Kenneth L y Massry SG: Mechanism of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 20:246-253, 1981.
11. Baker R, Maxted W, Maylath J y Shuman I: Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 95:27-31, 1966.
12. Bailey RR: End stage reflux nephropathy. *Nephron* 27:302-306, 1981.
13. Mosconi CEV, Ianhez LE, Borrelli M, Sabbaga E y Campos Freire JG: Bladder dysfunction in uremic patients. *Acta Urol Belg* 42:418-420, 1974.
14. Brown JH y McGeown MG: Reflux nephropathy as a cause of end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 29:103-104, 1988.
15. Morales JM, Andrés A, Prieto C, Praga M, Alcázar JM, Díaz-González R, Leiva O y Rodicio JL: Urinary morbidity of vesicoureteral reflux patients without surgical correction prior to renal transplantation. *Nephron* 51:571-572, 1989.