



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

DOCTORADO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MORFOLÓGICAS

Evaluación de la función renal pre y post operatoria de pacientes pediátricos con obstrucción de la unión pieloureteral. Importancia del estudio metabólico mineral y de los antecedentes familiares de urolitiasis

Tesis para optar al grado de Doctor

Eduardo Luis Pérez-Etchepare Figueroa

TUTOR: Prof. Dr. Manel Armengol

Director1:

Prof. Dr. Víctor Manuel García Nieto

Director 2:

Prof. Dr. Manuel López Paredes

Director2:

Prof. Dr. Mario Alberto Gómez Culebras

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

DOCTORADO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MORFOLÓGICAS

El Dr. Don Víctor Manuel García Nieto, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de la Laguna y el Dr. Don Manuel López Paredes por la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICAN:

Como directores de la Tesis Doctoral: “Evaluación de la función renal pre y post operatoria de pacientes pediátricos con obstrucción de la unión pieloureteral. Importancia del estudio metabólico mineral y de los antecedentes familiares de urolitiasis” realizada por el doctor Eduardo Luis Pérez-Etchepare Figueroa, que reúne todos los requisitos legales para ser presentada y defendida ante el Tribunal, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Barcelona, a 15 de Marzo de 2021

Fdo. Dr. Víctor Manuel García Nieto

Fdo. Dr. Manuel López Paredes

“Deseo tener todos los días la fuerza suficiente para no defraudar a los que creen en mí, y la capacidad necesaria para ayudar a los necesitados. Si esto lo logro, habré aprendido a amar a los seres humanos”

Raúl Ernesto Pérez-Etchepare

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer el presente trabajo al Dr. Víctor Manuel García Nieto; ejemplo de persona y profesional, gran docente y dueño de una fortaleza enorme para divulgar el conocimiento.

A mi gran *amigo y mentor*, Dr. Manuel López Paredes. Gran persona y talentosísimo cirujano pediátrico, poseedor también de una inagotable generosidad personal y profesional....

He tenido la suerte de conocer a mucha gente que me ha ayudado a crecer, madurar y progresar en este privilegio de la vida que es ser médico. Sería injusto para mi conciencia acortar tanta deuda acumulada a simple listado de nombres. Por tal motivo, elijo resumir en esta frase de agradecimiento: *A mi gente de mi patria*, y a los de aquí.... ellos saben quienes son!!...y lo importante que han sido y son para mí.

Muy especialmente a mi madre y hermanos.... estoy seguro que esto será motivo de orgullo y felicidad...Papá desde el cielo, seguramente también lo celebrará!

Por supuesto, a mi esposa "Solita"... brillante mujer y compañera incansable de miles de batallas desde hace muchos años... imposible sin ella!

Dedicatoria

Todo el esfuerzo que costó el presente trabajo, se lo dedico a mis hijos, Eduardo y Agustín.... a quienes les quité muchos momentos con su padre, simplemente para que entiendan que con esfuerzo y determinación, se consiguen las metas en esta vida....

ÍNDICE

Página

CERTIFICACION DE DIRECTORES DE TESIS.....	3
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	5
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	10
1. Anatomía de la unión pieloureteral	10
2. Obstrucción de la unión pieloureteral.....	11
2.1. Generalidades	11
2.2. Aspectos Epidemiológicos.....	12
2.3 Etiología.....	12
2.4 Aspectos Clínicos.....	14
2.5 Diagnóstico de la obstrucción pieloureteral.....	15
Tabla I.....	15
Figura 1.....	16
Tabla II.....	16
3. Tratamiento quirúrgico de la obstrucción pieloureteral.....	17
3.1. Cirugía abierta.....	17
Figura 2.....	18
Figura 3.....	19
Figura 4.....	20
Figura 5.....	21
Figura 6.....	22
3.2.Cirugía laparoscópica.....	24
Tabla IIIa.....	25
Tabla IIIb.....	26
Tabla IV.....	26
Tabla V.....	27
3.3 Tratamiento endourológico. Dilatación con balón.....	29
Figura 7.....	30
Figura 8.....	31
4. Pruebas básicas de función renal.....	31

4.1. La capacidad de concentración urinaria.....	31
Figura 9.....	31
Figura 10.....	33
Figura 11.....	34
Figura 12	36
4.2. Proteinuria. Albuminuria.....	40
4.3 N-acetilglucosaminidasa (NAG).....	41
HIPOTESIS.....	42
OBJETIVOS PRIMARIOS	43
OBJETIVOS SECUNDARIOS	43
PACIENTES Y MÉTODOS	44
1. Pacientes. Datos generales.....	44
Figura 13.....	44
2. Criterios de exclusión.....	44
3. Criterios diagnósticos.....	45
4. Desarrollo del estudio actual.....	45
4.1 Período diagnóstico.....	46
4.2 Período pre-quirúrgico.....	46
4.3 Período quirúrgico.....	47
4.4 Período postquirúrgico.....	47
4.5 Período postquirúrgico tardío.....	48
4.6 Variables relacionadas con la litiasis renal en el paciente y en su familia...48	
4.7 Densidad mineral ósea.....	49
4.8 Prueba de concentración con desmopresina.....	49
4.9 Valores de normalidad.....	49
Tabla VI.....	50
Tabla VII.....	50
Tabla VIII.....	50
Tabla IX.....	51
4.10 Técnicas de laboratorio.....	52
4.11 Cuantificación de la densidad mineral ósea.....	52
4.12 Renograma con furosemida.....	52
4.13 Puntuación z.....	53
4.14 Aspectos éticos.....	53
4.15 Métodos estadísticos.....	53
RESULTADOS	55
1.Datos generales al diagnóstico.....	55

2. Datos recogidos antes de la intervención quirúrgica.....	56
Tabla X.....	57
Tabla XI.....	58
Tabla XII.....	58
Tabla XIII.....	59
Figura 14.....	60
Figura 15.....	60
3. Datos recogidos entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica..	61
Tabla XIV.....	62
Tabla XV.....	63
Figura 16.....	63
Figura 17.....	64
4. Comparación entre los parámetros funcionales y los datos del renograma isotópico obtenidos antes de la intervención quirúrgica y en el periodo transcurrido entre seis y 18 meses después de dicha intervención.....	64
Tabla XVI.....	65
Tabla XVII.....	66
5. Datos recogidos al final del periodo de seguimiento.....	66
Tabla XVIII.....	68
Figura 18.....	69
6. Comparación de los parámetros funcionales al diagnóstico, en el periodo postquirúrgico inmediato y al final del periodo de seguimiento.....	69
Tabla XIX.....	71
Tabla XX.....	72
7. Obstrucción de la unión pieloureteral y litiasis renal.....	72
Tabla XXI.....	74
8. Densidad mineral ósea.....	74
Tabla XXII.....	75
DISCUSIÓN	76
CONCLUSIONES	93
BIBLIOGRAFÍA	95

Abreviaturas

DMSA: ácido dimercaptosuccínico

FRR: filtrado glomerular renal

NAG: N-acetyl- glucosaminidase

OUPU: obstrucción de la unión pieloureteral

RVU: Reflujo Vesico Ureteral

INTRODUCCIÓN

1. Anatomía de la unión pieloureteral

En situación de normalidad en, aproximadamente un 14 % de los sujetos, es posible distinguir un discreto adelgazamiento a nivel de la unión pieloureteral. No obstante, en la mayoría de los casos se observa una estructura difícilmente distinguible del resto, es decir del uréter y de la pelvis renal¹.

Shafik y Al-Sherif han definido la unión pieloureteral como la zona más estrecha de la pelvis renal en su unión con el uréter, agregando que no tiene unas características externas definibles². Estos mismos autores, observaron que la unión pieloureteral se caracteriza por contener pliegues mucosos agrupados, conformando una roseta interna. En base a este hallazgo, estimaron que la media de longitud de la unión pieloureteral es de $6,2 \pm 1,4$ mm (rango 5-9 mm).

La pared de la unión pieloureteral se compone de tres capas:

- a) Interna o mucosa: urotelio sobre una lámina propia
- b) Media: músculo liso con bandas de colágeno
- c) Externa: adventicia

En cuanto a la orientación de la capa muscular, es controvertida entre los distintos autores. En 1970, Foote et al. describieron una combinación de fibras circulares, longitudinales y oblicuas, con predominio de una transición gradual de circular en la pelvis a longitudinal en el extremo superior del uréter³.

Por su parte, Hanna et al., en 1976, después de estudiar 28 autopsias en sujetos sin historia de enfermedad ureteral, refirieron la presencia de una capa muscular profunda circular y una externa circular en el uréter, mientras que la capa muscular en la unión pieloureteral no estaba adecuadamente definida⁴. Kaneto et al., en 1991, documentaron cambios en la orientación de las fibras musculares relacionados con la edad⁵.

Además de la falta de consenso en cuanto a la orientación de las fibras musculares, otra característica es la presencia de las posibles zonas donde se observan engrosamientos

focales de las capas musculares. Mientras que Jewett no encontró evidencia de los mencionados engrosamientos¹, Shafik and Al-Sherif et al. advirtieron sobre la existencia de una capa muscular circular bien formada que contribuye a un aumento focal del grosor muscular en la unión pieloureteral, con características de un esfínter anatómico².

En cuanto a la relación vascular con la unión pieloureteral, se conoce que un 65% de los humanos tienen una arteria o una vena prominente, en relación cercana con la superficie anterior de la unión pieloureteral. En casi la mitad de las personas existe una arteria segmentaria inferior normal (no accesoria ni aberrante), que avanza de forma anterior a la unión pieloureteral antes de entrar en el polo inferior del riñón. De otro modo, sólo en el 6% aproximadamente de los sujetos existe una vena o una arteria que cruza la cara posterior de la unión pieloureteral⁶.

Respecto a la inervación de la unión pieloureteral, tras la realización de estudios inmunohistoquímicos se ha observado la existencia de dos plexos nerviosos intercomunicados en el tracto urinario superior, a saber, el submucoso prominente y el difuso dentro de las capas de músculo liso⁷. Además, se aboga por la participación de células marcapasos en la pared de los cálices, probablemente las células intersticiales de Cajal⁸. Éstas, participan de la propagación rítmica de la peristalsis en otras localizaciones, tal como ocurre en el tracto gastrointestinal. Podrían actuar como puentes entre las terminaciones nerviosas y las células musculares lisas⁹. Autores como Solari et al., han encontrado una disminución marcada de la densidad de las células intersticiales de Cajal en biopsias de pacientes pediátricos con obstrucción de la unión pieloureteral¹⁰.

2. Obstrucción de la unión pieloureteral

2.1. Generalidades

La obstrucción de la unión pieloureteral se corresponde con la restricción al flujo fisiológico de la orina desde la pelvis renal hacia el uréter, lo que produce como respuesta la dilatación de la pelvis. Se trata de un mecanismo, a través del cual, el riñón intenta compensar la mencionada dificultad al paso de la orina. Cuando se prolonga, de

manera progresiva, se observan cambios a nivel de la pelvis renal y el propio parénquima renal, en forma de lesiones secundarias a la hipertensión en la vía urinaria.

Debido al progreso en el diagnóstico ecográfico prenatal, se ha avanzado en la detección y diagnóstico *in utero* de las hidronefrosis. Después del nacimiento, se suele arribar al diagnóstico a través de estudios de imágenes que suelen ser solicitados por diversas causas, especialmente, infección urinaria y dolor abdominal.

En cuanto al sexo y lateralidad, se observa un mayor predominio en varones, particularmente, en el periodo neonatal. El compromiso del lado izquierdo, en especial en neonatos, predomina sobre el derecho. En el 10-40% de los casos, la afectación es bilateral.

2.2. Aspectos epidemiológicos

La obstrucción de la unión pieloureteral (OUPU) es la causa más común de hidronefrosis congénita y la anomalía urológica más frecuente en pacientes pediátricos. Se estima que ocurre en 1/1.000 a 1.200 de recién nacidos vivos¹¹.

2.3. Etiología

A pesar de que existen múltiples hipótesis, la causa de las OUPU sigue aún desconocida. De una manera simplificada, podemos diferenciar las causas como intrínsecas o extrínsecas

a) Causas intrínsecas:

Habitualmente, el hallazgo en el momento de una pieloplastia es el de un engrosamiento de la pared a nivel de la unión pieloureteral, lo que determina una estenosis. Según Murnaghan, este hallazgo podría ser secundario a una interrupción del desarrollo de la musculatura circular de la unión pieloureteral¹². Otros autores como Notley¹³ y Hanna¹⁴ han mencionado una alteración de las fibras de colágeno y de la composición de los tejidos que rodean a las células musculares. La hipótesis de que la estenosis se produce por una alteración de la

contractilidad de la unión pieloureteral debida a una displasia y alteración de la musculatura es la que mayor aceptación tiene en la actualidad^{11,15}.

A nivel de la unión pieloureteral la musculatura es de tipo liso visceral unitario, que a través de la peristalsis favorece al avance de la orina en dirección distal. En casos de obstrucción intrínseca, existe una alteración del movimiento peristáltico, con la posterior consecuencia de una dificultad en el tránsito de la orina a ese nivel¹⁶.

Se ha descrito que un exceso del colágeno secundario a una excesiva producción por parte de células musculares anómalas puede reducir la motilidad de la unión pieloureteral¹¹.

En el tramo estenótico, se han observado datos compatibles con displasia muscular con disminución de miofilamentos e incremento de organelas¹⁰. Kaneto et al., en 1991, describieron un aumento de formación de fibras de la capa circular y cambio en la dirección de las mismas en la unión uréteropélvica⁵. Sobre esta cuestión, se ha especulado acerca de la posibilidad de que las células de musculo liso serían menos diferenciadas en los pacientes jóvenes, pudiendo tener un mayor potencial para alterarse y favorecer una síntesis activa de colágeno¹⁷.

A nivel del plexo de inervación muscular, está descrita la presencia de células intersticiales de Cajal en el uréter humano. Las células intersticiales de Cajal fueron descritas en 1893 por el neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) quien aplicó una tinción con azul de metileno y cromato de plata en el intestino de cobayas y conejos. Como se ha indicado, las células intersticiales de Cajal C-kit + se comportan como marcapasos que facilitan la propagación de los impulsos eléctricos e intervienen en la neurotransmisión¹⁰. Las células Cajal intersticiales se localizan en todos los niveles del tracto urinario superior, con un mayor predominio en los cálices y la pelvis. Las células intersticiales de Cajal se observan principalmente entre las dos capas musculares, pero también, entre los haces musculares. Muy a menudo, estas células son paralelas a las fibras musculares¹⁸.

Algunos autores han mencionado la existencia de un marcapaso a nivel de la parte proximal y distal del uréter normal, participando en la fisiopatología de la estenosis de la unión pieloureteral. La presencia de una actividad alterada de esta función de las células intersticiales de Cajal podría abrir una nueva vía terapéutica en distintas disfunciones motoras en urología¹⁹.

b) Entre las causas extrínsecas:

En este subgrupo, la causa más frecuente es debida a la presencia de un vaso polar accesorio o aberrante que transcurre por delante de la unión pieloureteral. Secundariamente al mismo, se ocasiona un compromiso de la circulación normal de orina, desde la pelvis renal hacia el uréter que, junto a las adherencias fasciales que la acompañan, compromete el vaciado de la unión pieloureteral, generando la obstrucción.

También se puede incluir, dentro de las causas secundarias a la obstrucción de orina desde la pelvis renal hacia el uréter, las producidas por el reflujo vesicoureteral severo, que podría ocasionar angulación o tortuosidad de la unión pieloureteral.

2.4. Aspectos clínicos

La presencia de OUPU en lactantes suele transcurrir de forma asintomática. Décadas atrás, el diagnóstico se hacía de un modo tardío tras la palpación de una masa abdominal. La utilización de métodos de diagnóstico no invasivos durante el embarazo, como la ecografía, ha posibilitado el diagnóstico precoz en la mayoría de los casos. Es posible que los lactantes no diagnosticados y tratados, presenten retraso del crecimiento, dificultad en la alimentación, hematuria relacionada con nefrolitiasis o infección urinaria.

En el niño de mayor edad, la presencia de dolor lumbar o en hemiabdomen superior, de forma cíclica, en ocasiones asociado con vómitos de contenido gástrico, suele ser la forma de presentación. En un cuarto de los casos, se puede observar una hematuria exagerada frente a un traumatismo abdominal con una severidad tal, que no justifica la presencia de semejante hematuria.

En el adulto joven, es frecuente que se presente con dolor episódico lumbar o abdominal, en especial, al orinar.

La presencia de hipertensión arterial mediada por la renina es posible, secundaria a una isquemia funcional con disminución del flujo sanguíneo, debido al agrandamiento del sistema colector²⁰.

2.5. *Diagnostico de la obstrucción pieloureteral. El renograma isotópico diurético*

El renograma isotópico diurético (^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging) es la prueba de medicina nuclear que se emplea para diagnosticar la obstrucción del tracto urinario²¹⁻²³. La metodología habitual se expone en la Sección de Pacientes y Métodos.

La curva tiempo/intensidad se define como los cambios de la intensidad de la señal, tanto en la corteza como en la médula renal durante un tiempo de tránsito renal: antes, durante y después de la administración de furosemida (tabla 1; figura 1).

Tabla I. Curva de tiempo/actividad o “curva de O’Reilly”

Curva diurética	Patrón de la curva
I	Normal
II	Obstructiva
IIIa	Parcialmente obstructiva con respuesta al diurético
IIIb	Parcialmente obstructiva sin respuesta al diurético
IV	Plana. Riñón hipofuncionante

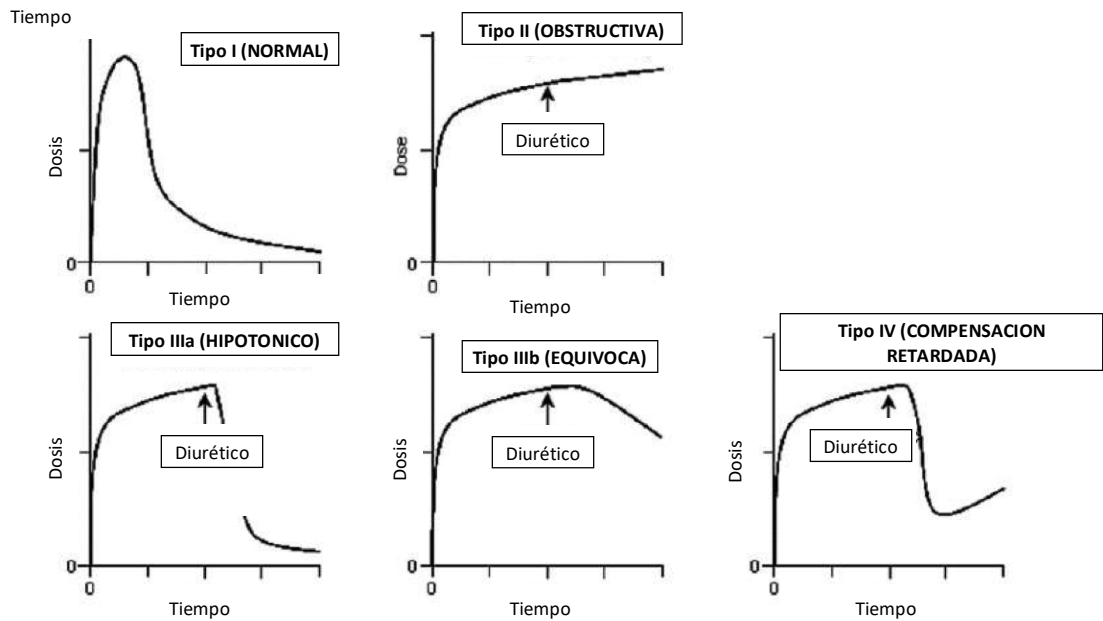


Figura 1. Representación gráfica de las distintas opciones de las curvas de tiempo/actividad

El tiempo medio de lavado es la expresión numérica de la curva de lavado. Valores cada vez menores, indican deterioro de la función renal. Sin embargo, hay que tener presente que la función renal diferencial se compara con el riñón contralateral y, por lo tanto, no representa un valor en sí mismo²⁴. La clasificación según los resultados obtenidos aparece en la Tabla II.

Tabla II. Función renal diferencial

Buena	> 40%
Regular	20-40%
Mala	< 20%

3. Tratamiento quirúrgico de la obstrucción pieloureteral

Una vez confirmada la obstrucción de la unión pieloureteral, el tratamiento quirúrgico se impone como propuesta de terapéutica para evitar, fundamentalmente, las consecuencias negativas de impacto sobre la función renal.

En la actualidad contamos con una serie de propuestas quirúrgicas, las cuales se nombran a continuación

3.1. Cirugía abierta

El abordaje abierto para acceder a la unión pieloureteral es una opción ampliamente aceptada. A continuación, describiremos diferentes técnicas de cirugía abierta para la resolución de la obstrucción de la unión pieloureteral, haciendo particular hincapié en las técnicas utilizadas en nuestra serie. Ahondar en los detalles quirúrgicos técnicos de cada una de ellas, así como la revisión bibliográfica de sus resultados, excede el objetivo del presente trabajo.

a) Técnica de colgajos

Dos ejemplos de esta técnica son las denominadas “Colgajo espiral de Culp-DeWeerd”²⁵ y “Y-V Foley”²⁶.

- Colgajo espiral de Culp-DeWeerd (figura 2). En la imagen, se observa una obstrucción de la unión pieloureteral demasiado larga, donde es una buena opción acudir a la realización de un colgajo de la pelvis renal dilatada, posibilitando la reconstrucción de la unión pieloureteral lo que permite un adecuado paso de la orina²⁵.

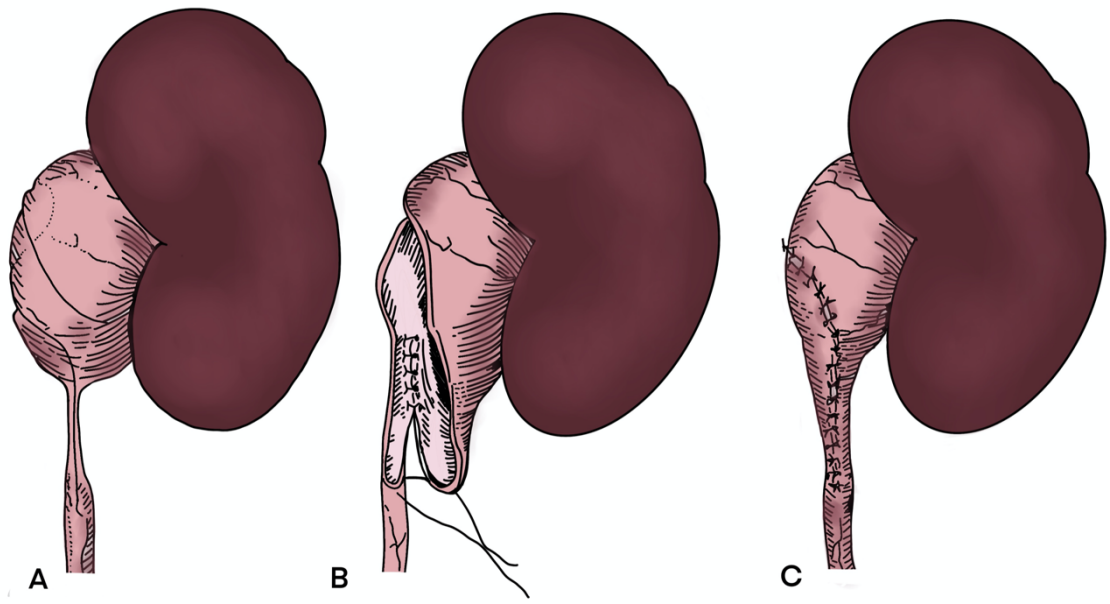


Figura 2. Colgajo espiral de Culp-DeWeerd. A: incisión. B: Sutura colgajo. C: Resultado final

- Técnica de plastia Y-V Foley (figura 3)

Esta técnica tiene la ventaja de posibilitar realizar una anastomosis de forma segura, en los casos donde la inserción de la unión pieloureteral es demasiado alta, además de estrecha²⁶.

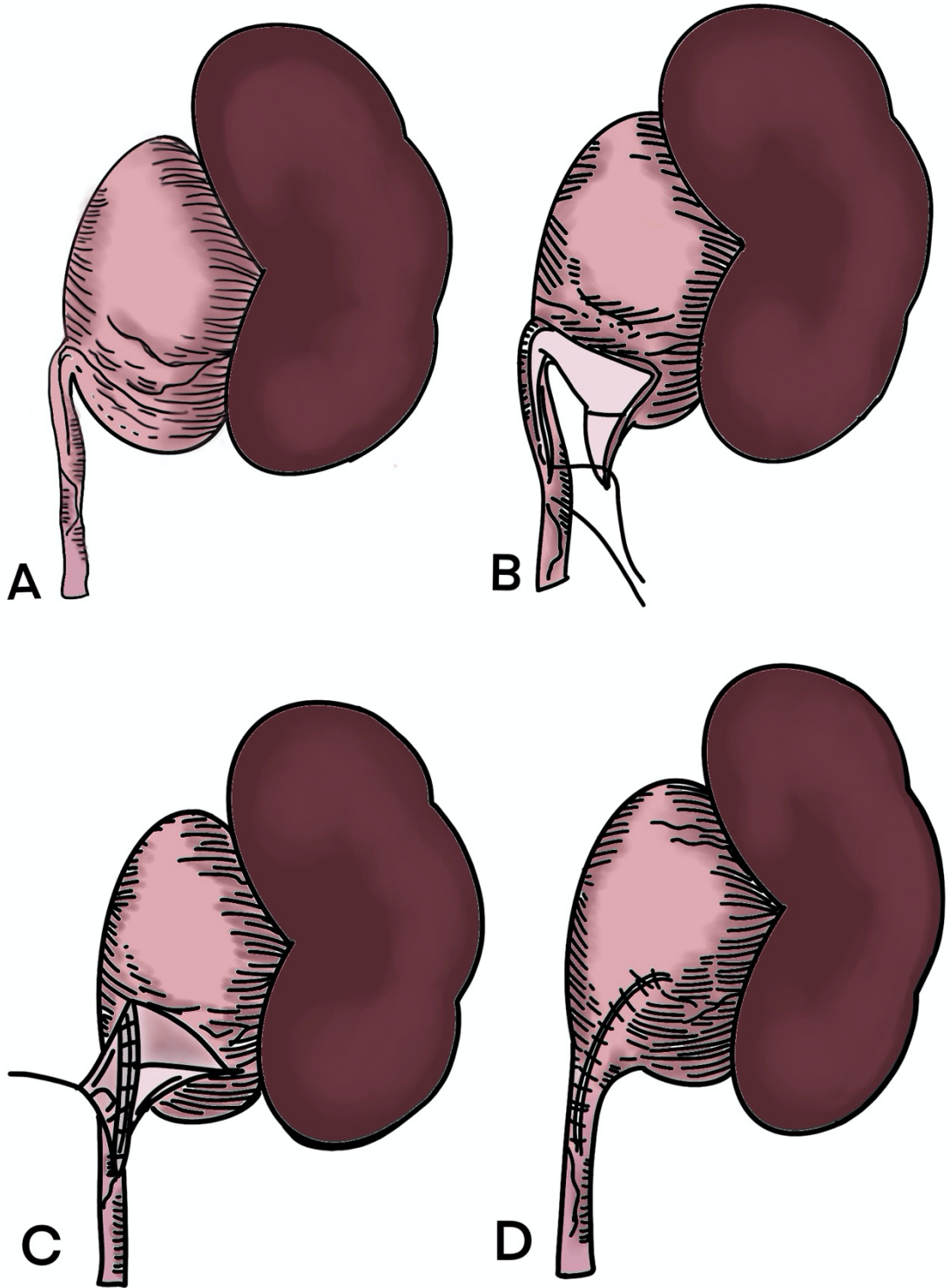


Figura 3. Técnica de plastia Y-V Foley

b) Ureterotomía intubada de Davis (figura 4)

Es una técnica útil en los casos de estenosis múltiples o extensas de la porción proximal de uréter que no puede corregirse mediante un colgajo piélico²⁷.

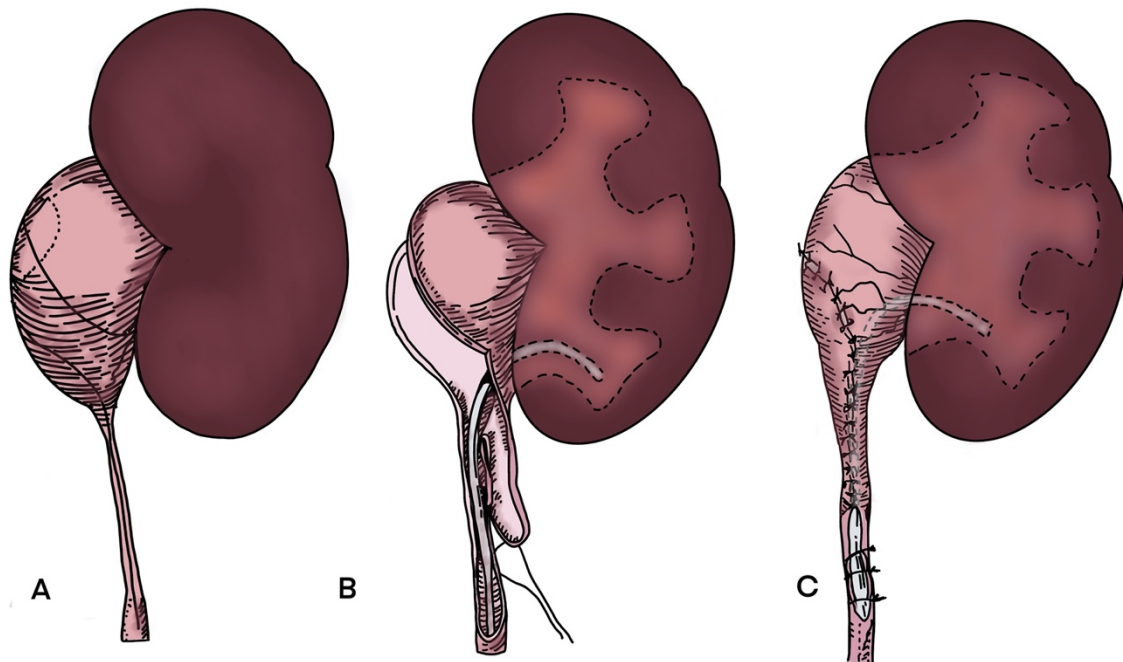


Figura 4. Ureterotomía intubada de Davis. A: estenosis larga de la unión pieloureteral. B: colgajo con colocación de catéter. C: resultado final

c) Técnica de Scardino-Prince (figura 5)

Se trata de un colgajo vertical, útil cuando se presenta una obstrucción de la unión pieloureteral colgante con una pelvis extra renal grande, con forma cuadrada.

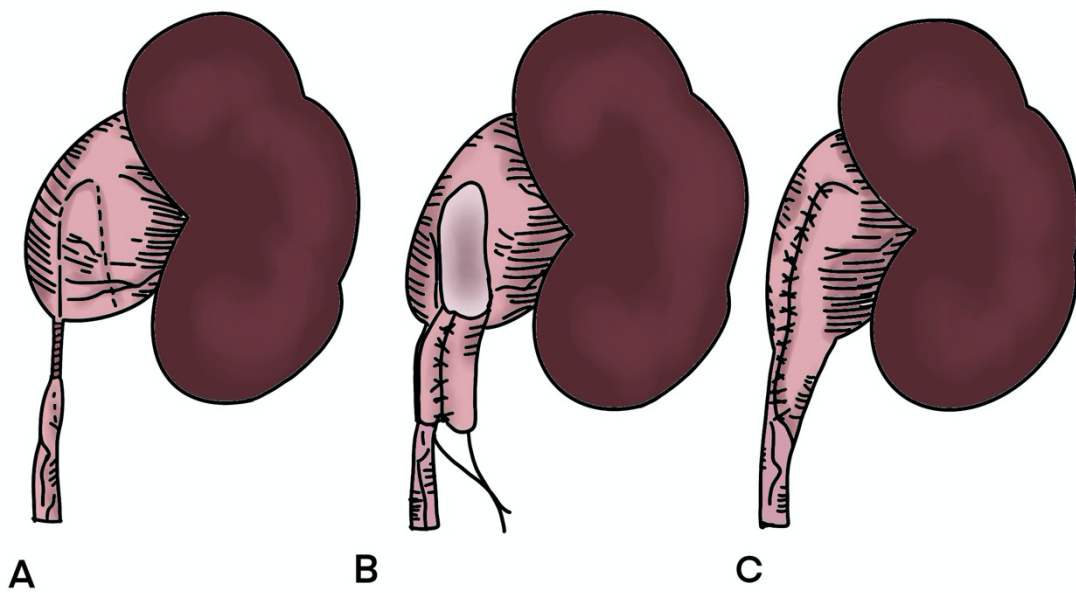


Figura 5. Técnica de Scardino- Prince. A: estenosis larga de la unión pieloureteral. B: colgajo. C: resultado final

d) Técnica de ureterocalicostomía (figura 6)

Diferente es cuando es necesario realizar una ureterocalicostomía o anastomosis ureterocalicial²⁸. Esta técnica, de rara utilización, podría ser contemplada en determinados pacientes, como es el caso de una reintervención o en situaciones singulares como en algunos casos seleccionados de riñones en herradura.

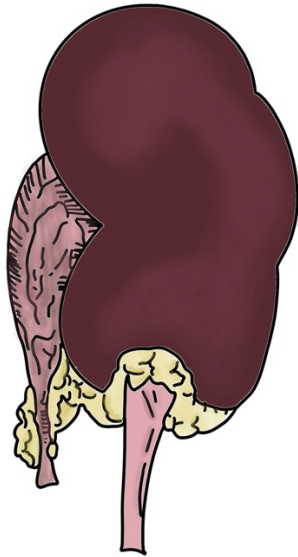


Figura 6. Técnica de ureterocalicostomía

e) Técnica desmembrada de Anderson-Hynes

La historia cuenta que la técnica de desmembrar el uréter surgió de la necesidad de reparar un uréter retrocavo. La publicación original de Anderson y Hynes procede de finales de la década de los años 40 del siglo pasado²⁹. Esta técnica nació con importante reticencia por parte de numerosos grupos de cirujanos, al considerar que la interrupción de la continuidad neural entre la pelvis y el uréter dificultaría el paso de la orina.

Para su realización, habitualmente el paciente se ubica en posición de decúbito lateral, con el lado comprometido hacia arriba, colocando un realce a nivel subcostal, con el fin de elevar el lado afectado y exponerlo de manera conveniente para facilitar el acceso al mismo. Se deben realizar las sujeciones adecuadas para mantener al paciente en esta posición durante todo el acto quirúrgico.

La pieloplastia consta de una incisión que puede ser lumbotomía posterior o subcostal anterior. De esta manera se expone el plano muscular, el cual debe atravesarse para llegar hasta la fascia de Gerota, desplazando el peritoneo hacia la línea media. Inicialmente se debe identificar la pelvis renal y disecando caudalmente, se observará la unión pieloureteral y la porción proximal del uréter. En este momento, se colocan puntos de referencia en la pelvis renal y en el tercio superior del uréter, que servirán de tracción durante todo el proceso. En todo momento hay que evitar la sobremanipulación del uréter para no lesionarlo.

Se procede entonces a una disección de la unión pieloureteral de forma cuidadosa para no comprometer la vascularización.

En este momento, al disecar el tercio proximal del uréter, se debe constatar que se cuenta con una longitud adecuada de uréter a anastomosar con la pelvis renal, que permita avanzar hacia la resección de la zona estenótica para asegurar una anastomosis posterior de forma segura, libre de tensión.

Se reseca entonces la unión pieloureteral. Este momento de la resección, se debe ser cuidadoso para reseca una cantidad oportuna de tejido, de tal manera que quede suficiente uréter para proseguir con la cirugía y se logre quitar todo el tejido comprometido.

Se observará una discordancia en los diámetros del uréter y la pelvis renal, donde esta última, tiene un diámetro superior al del uréter. Por este motivo, se procede a espatular el uréter. Este paso consiste en realizar un corte sobre el uréter utilizando en lo posible unas tijeras de tenotomía de Potts, siempre evitando el compromiso vascular, de manera que ahora la superficie que se anastomosará es superior, determinando una superficie del lado ureteral con una mayor concordancia con el lado pélvico de la anastomosis.

En este momento se inicia la anastomosis. Se debe utilizar una sutura reabsorbible (por ejemplo de poliglicolína) de 5/0 o 6/0 según la edad del paciente. En general, en los pacientes más pequeños (menores de 2 años) se emplea una sutura más fina. Se pueden hacer puntos sueltos o una sutura continua, y habitualmente se deja un catéter doble J

de tamaño variable según la edad del paciente. Antes de finalizar la anastomosis, se debe constatar la llegada del catéter doble J, en caso de colocarlo, a la vejiga; y se realiza un lavado con suero fisiológico hacia la porción distal del uréter y hacia la pelvis renal, maniobra que intenta evitar que queden coágulos. Seguidamente, una vez finalizada la anastomosis, se cierran los planos de disección, y frecuentemente se deja una sonda Foley durante 24-48 horas.

3.2. Cirugía laparoscópica

En la actualidad existen múltiples variantes del abordaje mínimamente invasivo para la resolución quirúrgica de esta patología^{30,31}. En el presente texto, sin desconocer la tal existencia y utilidad de otras vías de abordaje, nos centraremos en la vía laparoscópica transperitoneal, debido a que ésta fue la vía de abordaje elegida para tratar una parte de nuestros casos³².

a) Introducción. El tratamiento laparoscópico de las estenosis pieloureterales ha beneficiado a los pacientes con las ventajas de la mínima invasividad, obteniendo resultados comparables a los de la cirugía abierta.

En el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria el abordaje laparoscópico para las obstrucciones de la unión pieloureteral comenzó en el año 2013. Posterior a ese año, la mayoría de los pacientes se beneficiaron de ese abordaje. En todos los casos laparoscópicos, se optó por el uso de la vía transperitoneal, debido a que permite un adecuado espacio de trabajo, lo que facilita la realización de las anastomosis libres de tensión, fundamentalmente en lactantes menores de un año.





b) Consideraciones técnicas preoperatorias. Es conveniente constatar 48 horas antes del procedimiento, la esterilidad de la orina. En casos de estreñimiento, una opción adecuada podría ser la de utilizar un tratamiento con laxantes, al igual que un enema evacuante durante el día previo a la intervención, con el fin de contar con un colon no dilatado y que facilite la técnica quirúrgica.

c) Preparación del quirófano y posición del paciente. El paciente se posiciona en decúbito lateral $\frac{3}{4}$, con el lado a intervenir posicionado hacia arriba. El brazo que queda hacia arriba se coloca extendido pasando por delante de la cara y el otro brazo en ángulo recto, prestando especial atención a proteger todos los puntos de apoyo. El cirujano y su ayudante se ubican frente al paciente, mirando hacia el monitor, el que se ubica a espaldas del paciente. El anestesista, en la cabecera y la enfermera instrumentadora a los pies del paciente.

d) Ubicación de los puntos de acceso. Se requieren tres puertos de acceso. El primer puerto, se coloca con técnica abierta transumbilical, por donde se inserta una óptica de 5 mm y 30°. Se insufla dióxido de carbono (CO₂) a un flujo de 4-5 litros/minuto, manteniendo una presión de 10 mm Hg, en niños mayores. En lactantes menores de un año, se insufla con un flujo de CO₂ a 3 litros/minuto manteniendo una presión de 8-9 mm Hg. Seguidamente, se colocan otros dos trocares de 3 mm bajo visión directa. El segundo puerto se sitúa en la unión entre el epigastrio y la región periumbilical, a nivel de la línea hemiclavicular. El tercer puerto se ubica en la unión entre la región periumbilical y la fosa ilíaca ipsilateral al lado de la región a intervenir, también a nivel de la línea hemiclavicular. Todos los puertos son fijados empleando un precinto plástico evitando su desplazamiento y la pérdida de CO₂.

e) Instrumental, equipamiento y materiales. Se mencionan en las tablas III, IV y V.

Tabla IIIa. Puertos de trabajo

Cánulas	Ø (mm)	Longitud (cm)	Accesorios		Posición
	4,7	6.5	Reductor de goma de 3 mm (50/26)		Transumbilical
			-Válvula <i>leaflet</i> , 6 mm		
			-Válvula <i>leaflet</i> , 6 mm		
	3,5	5	Reductor de goma de 3 mm		Trocares operadores






Cánulas	∅ (mm)	Longitud (cm)	Accesorios	Posición
			-Válvula <i>leaflet</i> , 3,5 mm	

Tabla IIIb. Óptica

Diámetro-(mm)	Longitud (cm)	Grados°
3-5 mm	20-30cm	30°

Tabla IV. Instrumental, equipamiento y materiales

Item		Descripción
Hook monopolar		3 mm, 20 cm
Kelly corta		3 mm, 20 cm
Pinza Kelly larga y fina (especial pieloplastía)		3 mm, 20 cm
Pinza tipo "pato"		3 mm, 20 cm
Tijeras Metzenbaum		3 mm, 20 cm
Mango		De plástico sin bloqueo ni cremallera para los distintos

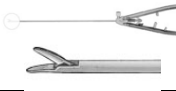

		insertos propuestos.
Porta agujas		3 mm, 20 cm
Tubo de irrigación y aspiración		3mm, 20 cm, llave de 2 vías

Tabla V. Suturas y materiales

Marca	Diámetro	Aguja	Descripción
Poligliactina	5-0/ 4-0	Redonda	Puntos de suspensión
Polidioxanona	5-0 / 5-0 /6-0		Anastomosis
Catéter Doble "J"			

La cirugía de la pieloplastia laparoscópica según la técnica de Anderson-Hynes, que ha sido descrita más arriba, se inicia buscando la unión pieloureteral, para lo cual se necesita habitualmente liberar el colon. Si el lado a operar es el izquierdo, se decola el ángulo esplénico del colon y si es el lado derecho, el ángulo hepático del colon. Con esta primera maniobra, al desplazar hacia abajo el colon, se puede ver por transparencia la zona donde se encuentra la unión pieloureteral. Utilizamos para estas maniobras una pinza tipo “pato” y tijeras conectadas a coagulación monopolar. En los casos en que la anatomía lo permita, se puede acceder a la unión pieloureteral de forma transmesocólica, lo que evitaría una innecesaria sobre manipulación del colon.

En la búsqueda de la unión pieloureteral, se disecciona cuidadosamente el tejido que rodea a la pelvis renal. Cuando ésta se visualiza, se sujeta elevándola con la pinza tipo “pato”, y se disecciona de forma roma, separándola de las adherencias que la rodean, con especial atención a la hemostasia. El objetivo de esta fase de la cirugía es liberar

convenientemente la unión pieloureteral que nos permita conseguir que la anastomosis confeccionada no quede a tensión. Es conveniente reseca estas adherencias evitando sobre manipular tanto la pelvis renal como el uréter, pudiendo para la disección, traccionar la unión pieloureteral, puesto que este segmento se reseca más adelante. Una vez conseguida una unión pieloureteral libre de adherencias, se colocan dos puntos a través de la pared abdominal (“puntos externos de suspensión”) y se ubican uno en cada lado de la unión pieloureteral, es decir, uno del lado del uréter (2 cm distales a la unión pieloureteral aproximadamente) y otro del lado de la pelvis renal (2 cm proximales a la unión pieloureteral aproximadamente). Luego, se exteriorizan nuevamente a través de la pared abdominal, sujetándolos externamente con dos pinzas de mosquito. De esta manera, “se cuelga” la unión pieloureteral, lo que permite “estabilizarla” y exponerla de una forma más conveniente para trabajar sobre ella.

Posteriormente, se reseca la unión pieloureteral desde aproximadamente 1 cm proximal hasta 1 cm distal a la unión pieloureteral y se “espátula” el uréter proximal lo suficiente para realizar una anastomosis amplia y de buena calidad. Luego, se coloca a través de la pared abdominal un tercer punto externo de suspensión, que une el vértice superior de la futura zona de anastomosis, es decir, el borde de la pelvis renal con el uréter que, también, se exterioriza y se fijamos externamente con una pinza de mosquito.

Para la anastomosis en todos nuestros casos hemos utilizado sutura de polidioxanona 6/0. El hilo de sutura se introduce a la cavidad abdominal a través del puerto umbilical (de 5mm), para evitar que se deforme la aguja. Una vez dentro de la cavidad, se realiza la anastomosis con sutura continua, comenzando por la cara posterior, para lo cual conviene utilizar porta agujas en la mano más hábil y una pinza de Kelly larga en la otra mano. La pinza de Kelly permite realizar tomas de los bordes sin lesionarlos y es particularmente cómoda en la realización de las suturas continuas, en especial en estas estructuras tan delicadas. Al finalizar la cara posterior de la anastomosis, se coloca un catéter doble J de 3 o 4.8 Fr de diámetro y de longitud variable, dependiendo de la edad del paciente.

Después de constatar que el extremo distal del catéter llegue a la vejiga, se retira la guía del catéter doble J, y se introduce su extremo proximal en la pelvis renal. Todo este

proceso es realizado bajo visión laparoscópica. En ocasiones en que hay dudas de haber llegado correctamente a la vejiga, podría ser necesario un control radioscópico o la utilización de sustancias de contraste como el azul de metileno. Luego, se finaliza con la cara anterior con una segunda sutura continua, confeccionándola de igual forma que la cara posterior, y terminando la sutura anudándola al punto de suspensión. Una vez concluida la anastomosis, se cortan los puntos de estabilización.

El abordaje mínimamente invasivo de la unión pieloureteral se traducirá en menor dolor para el paciente, menor estancia hospitalaria y excelentes resultados cosméticos, al mismo tiempo que consigue resultados funcionales y una tasa de complicaciones postoperatorias comparables a la cirugía abierta. Aunque es un abordaje seguro, con amplias ventajas para el paciente por la mínima invasividad, requiere un adecuado entrenamiento.

3.3. Tratamiento endourológico. Dilatación con balón

A los pacientes en que se decide una dilatación de la unión pieloureteral, el procedimiento se realiza bajo anestesia general, en la sala de procedimientos de un Servicio de Radiología Vascolar Intervencionista del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

El primer paso consiste en una valoración de la anatomía de la vía urinaria inferior para lo que se utiliza un cistoscopio, habitualmente de 9,5 Fr; por supuesto, dependiendo de la edad del paciente. Bajo visión cistoscópica, se identifican ambos meatos ureterales. Del lado de la patología a tratar, se tutoriza el meato con un catéter ureteral de 3 o 4 Fr. Seguidamente y, bajo control radioscópico, se realiza una pielografía ascendente para objetivar la anatomía del defecto (“muesca”)³³, donde es de especial interés localizar la altura de la unión pieloureteral y la longitud de ésta, entre otros aspectos anatómicos. Luego, se progresan guías ureterales de 0,014” hasta la pelvis renal a través del catéter ureteral. Este paso se sigue con la colocación del balón de dilatación que, en nuestro caso, son semicompliantes, con un perfil de inflado a presión de 12 atmósferas y de 5 mm de longitud, en todos los casos. La dilatación se controla bajo visión radioscópica y control de la presión de inflado. Inicialmente, antes de iniciar el mismo, se visualiza

fácilmente la “muesca” (figura 7), que indica la zona comprometida (unión pieloureteral), la cual desaparece a medida que se instaura la dilatación. Se considera dilatada la unión pieloureteral al desaparecer la “muesca” del balón (figura 8). Debe evitarse la extravasación de contraste en este paso. Al finalizar la dilatación, se coloca un catéter tipo doble J sobre la misma guía (0,014”) de calibre y longitud dependientes del peso y la edad del paciente.

En un período variable de 6-8 semanas, se realiza un nuevo procedimiento ambulatorio bajo anestesia general, donde se extrae parcialmente el catéter doble J, y se lo utiliza para realizar una nueva pielografía ascendente, para valorar la anatomía de la unión pieloureteral antes de retirar el catéter doble J definitivamente. En caso de persistir una “muesca”, se realiza una nueva dilatación y recolocación de doble J³⁴. En estos casos, el procedimiento se repite nuevamente en un plazo variable de otras 6-8 semanas.

De no aparecer esa “muesca” a nivel de la unión pieloureteral, se extrae por completo el catéter doble J, y el procedimiento se da por finalizado.



Figura 7. Estenosis pieloureteral (“muesca”)

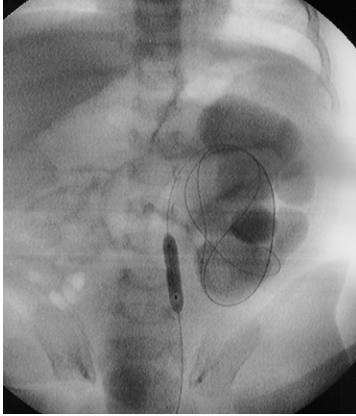


Figura 8. Dilatación con balón en un caso de estenosis pieloureteral. Desaparece la “muesca”

4. Pruebas básicas de función renal

4.1. La capacidad de concentración urinaria

a) Reseña histórica. La historia del estudio de la capacidad que tienen los riñones para ajustar de forma exquisita el metabolismo corporal del agua mediante los mecanismos de concentración y dilución urinarios perdura desde hace más de un siglo y medio. Así, en 1859 Felix Hoppe-Seyler (figura 9), fisiólogo y químico alemán, demostró que cuando la orina y el suero de un mismo animal eran separados por una membrana de vejiga de cerdo, la dirección del flujo se producía desde el plasma hacia la orina³⁵.

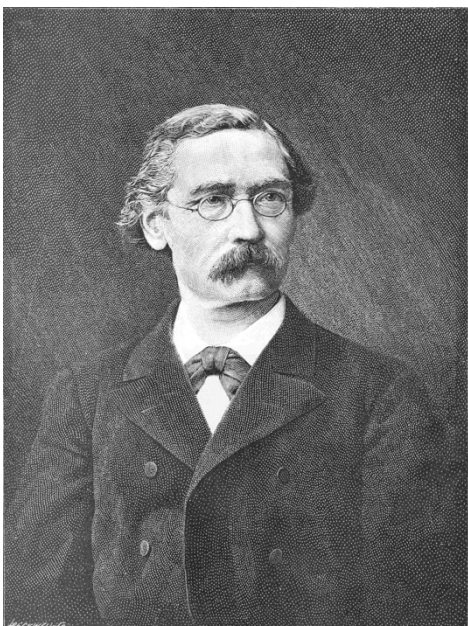


Figura 9. Felix Hoppe-Seyler (1825-1895)

En consecuencia, ese autor había descubierto que la orina podía estar más concentrada que el ultrafiltrado glomerular. Años más tarde, en Tübingen en 1892, Heinrich Dreser (1860-1925) estudió la fisiología de la excreción del agua. Este autor estableció que la depresión del punto de congelación de la sangre determinado por el método crioscópico (-0.56°C) no se altera con la ingesta de agua, en contraste con lo que sucede con la orina. Durante la restricción de agua, Dreser demostró un descenso del punto de congelación urinario de -2.40°C en los seres humanos o, dicho de otro modo, la presión osmótica de la orina podía ser muy superior a la del plasma³⁶. En un paciente con diabetes insípida, el punto de congelación de su orina fue de solo $-0,20^{\circ}\text{C}$; como ha escrito Gabriel Richet, probablemente, fue ese el primer paciente que se estudió con el método crioscópico³⁷. Jacques Winter en París, determinó el punto de congelación de muchos fluidos y confirmó los hallazgos de Dreser³⁸.

Poco después, el médico húngaro Sándor Korányi (1866-1944) asumió que los riñones regulan la presión osmótica de la orina con el objetivo de que la de la sangre permanezca constante. Para ello, estudió las modificaciones en la depresión del punto de congelación de la orina en una situación de restricción de líquidos y observó que en pacientes con uremia terminal la presión osmótica de la orina casi no se modificaba y se acercaba notablemente al valor del plasma^{37,39}. A esta situación la denominó isostenuria. A partir de estos hallazgos, fue el primero en introducir el concepto funcional de insuficiencia renal⁴⁰.

Joaquín Albarrán fue un urólogo de origen cubano que estudió la carrera de medicina en Barcelona (figura 10). A partir de 1878 se estableció en París donde trabajó con el anatomista Louis-Antoine Ranvier (1835-1922) y con el urólogo Jean Félix Guyon (1831-1920).



Figura 10. Joaquín Albarrán (1860-1912)

A Albarrán se le debe un descubrimiento básico y poco conocido. En un momento en el que la única prueba de imagen disponible eran los rayos X recientemente descubiertos, pudo discernir cual era el riñón enfermo en los casos de lesiones unilaterales potencialmente quirúrgicas como, por ejemplo, en la tuberculosis renal. Pudo hacerlo gracias al diseño de la denominada “uña de Albarrán”, a saber, un pequeño aditamento del cistoscopio por el que se podía conducir un catéter hacia los meatos ureterales para recoger directamente la orina procedente de cada riñón⁴¹. Tras ello, creó una de las primeras pruebas funcionales de estímulo, la “poliuria experimental”. Ante un estímulo acuoso, el riñón sano se adaptaba al estímulo y el enfermo, no⁴² (figura 11). Su libro “Exploration des Fonctions Rénales”, escrito en 1905 es, seguramente, el primero de la historia sobre el tema y una deuda histórica agregada para los nefrólogos⁴².

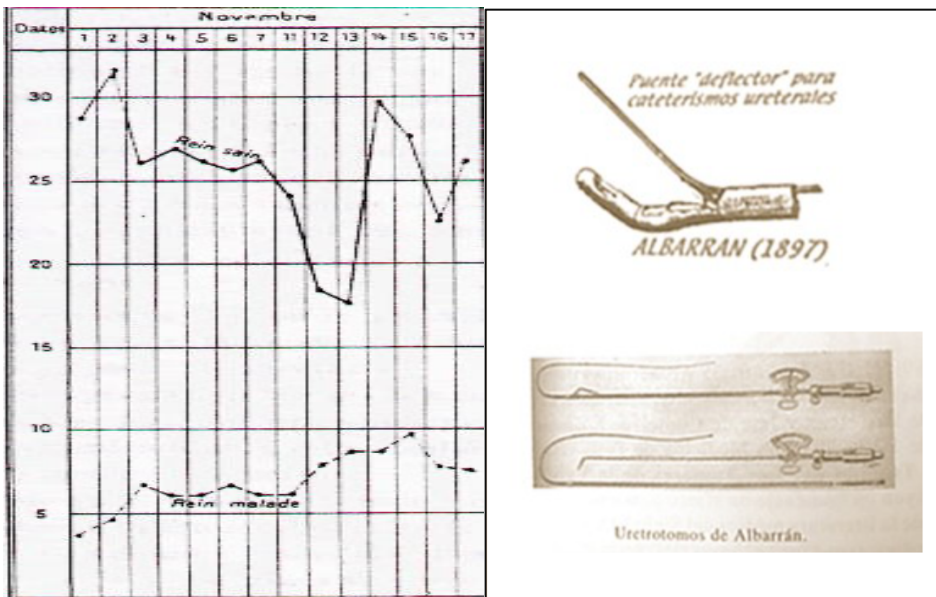


Figura 11. Diferencias en la respuesta del riñón sano y del riñón enfermo en la prueba de la poliuria experimental. Uretrotomo de Albarrán

En 1909, Ambard y Papin precisaron el concepto de concentración máxima suministrando, así, todos los elementos propios de un nuevo índice de valoración funcional. En ese momento se conoció que, incluso, en periodos de deshidratación severa, se seguía formando orina. Es lo que pasó a denominarse como la “orina obligatoria” de Ambard y Papin⁴³.

Pronto se diseñaron pruebas destinadas a estimular la capacidad de concentración urinaria máxima mediante la restricción de líquidos como las de Franz Volhard⁴⁴ y las de Thomas Addis y Marian Schevky⁴⁵, en las que ya no se determinaba la presión osmótica de la orina sino la densidad (gravedad específica) urinaria. En todo caso, con estas pruebas se estimulaba la producción de la ADH endógena. Décadas más tarde, la denominada prueba de la “dieta seca”, también, se estandarizaría en niños desde los dos años de edad, si bien, midiendo la osmolalidad urinaria⁴⁶.

A partir de la segunda década del siglo pasado se empezó a disponer de la información necesaria acerca de que la glándula pituitaria o hipófisis regula la excreción de agua por parte de los riñones⁴⁷. Pronto se pudo demostrar que en la porción posterior de esa glándula se produce una sustancia antidiurética que se comporta como una “auténtica” hormona al pasar a la circulación y actuar en el riñón⁴⁸. A continuación, se

empezaron a utilizar extractos de hipófisis para determinar la osmolalidad urinaria máxima^{49,50}.

En 1968, se pudo disponer de un análogo sintético de la vasopresina, la desmopresina⁵¹, con el que se pudo realizar la prueba de concentración de una forma cómoda y en menos tiempo, al tener un efecto antidiurético superior al de la hormona natural⁵².

b) Mecanismo de concentración urinaria. Queda fuera del objeto de este texto el exponer la complejidad anatómica y funcional del mecanismo de concentración de la orina por parte del riñón, cuyos detalles se han ido conociendo, como se indicó más arriba, desde hace más de un siglo y medio y con momentos culminantes en la formación de este *corpus* documental como la comprensión del mecanismo de contracorriente⁵³ o el descubrimiento de las acuaporinas⁵⁴.

Baste recordar que la capacidad de concentración renal depende de una adecuada entrega del ultrafiltrado glomerular a los túbulos, de un intersticio medular hipertónico, de un mecanismo medular contracorriente estructuralmente intacto⁵³ y de una permeabilidad normal de los túbulos al agua en respuesta a la vasopresina. La capacidad de concentración es dependiente de la médula renal⁵⁴. El gradiente de concentración medular se establece primordialmente por los túbulos renales del asa de Henle y los vasos sanguíneos que los rodean (*vasa recta*) durante el proceso de intercambio contracorriente. El propósito de este último mecanismo es crear un intersticio medular hipertónico⁵⁵. En presencia de ese intersticio hipertónico, la vasopresina puede concentrar la orina a través de un mecanismo de equilibrio pasivo de agua en las células principales del ducto colector, lo que permite que el contenido de la luz tubular se equilibre con el intersticio medular hipertónico⁵⁶. La secreción de la vasopresina en respuesta a la restricción de agua origina que las vesículas intracelulares de acuaporina2 (AQP2) se reubiquen en la membrana apical de las células principales del ducto colector. Este traslado permite la reabsorción de agua de la luz tubular hacia la célula y, por ende, la concentración de la orina final⁵⁷ (figura 12).

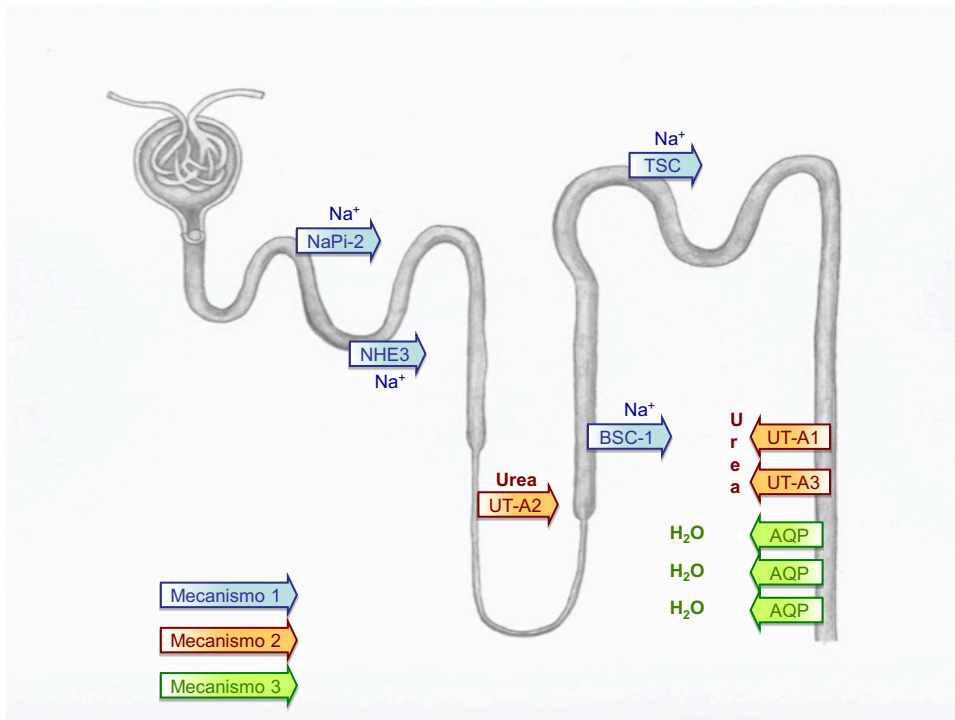


Figura 12. Diversos mecanismos implicados en el manejo renal del agua a lo largo de la nefrona

c) Etiología del defecto de la capacidad de concentración urinaria. En la práctica diaria, es conocido que en los trastornos nefrourológicos, mucho antes de que aparezca daño glomerular y ascenso de los niveles de urea o de creatinina, puede existir deterioro de diversos marcadores de la función tubular renal, especialmente, de la capacidad de concentración renal. Numerosas nefropatías que cursan con filtración glomerular (GFR) normal, especialmente, tubulopatías y uropatías obstructivas entre otras, cursan con defecto de la capacidad de concentración.

Las causas más frecuentes de defecto de la capacidad de concentración renal en la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria fueron ⁵⁸ :

Defectos permanentes

- Nefropatía por reflujo vesicoureteral (41,2%)

- Secuelas de pielonefritis o infección urinaria no asociadas a malformación

(19,6%)

- Tubulopatías (13,7%)

- Enfermedades hereditarias que conducen a insuficiencia renal crónica (11,8%)

- Diabetes insípida hipofisaria (9,8%)

- Varios (3,9%)

Defectos transitorios

- Pielonefritis agudas 35,8%

- Polidipsia primaria 17%

- Nefropatía túbulo-intersticial por nefrotóxicos 15,1%

- Malformaciones renales y de vías urinarias 15,1%

- Varios 17%

d) Defecto de la capacidad de concentración e insuficiencia renal crónica. Los mecanismos de conservación de sodio (Na) y agua suelen lesionarse en el curso de una insuficiencia renal crónica (IRC) disminuyendo su eficacia de forma considerable, conduciendo a un incremento del filtrado glomerular. Clínicamente se manifiesta con poliuria y polidipsia desde etapas precoces de la IRC.

Para profundizar en este aspecto, nuestro Grupo estudió 160 niños (81 varones, 79 niñas) con una edad de $7,53 \pm 4,20$ años (rango: 1-19 años)⁵⁹. Los diagnósticos eran: reflujo vesicoureteral (n=43), hipercalciuria idiopática (n=28), otras uropatías (n=25), infección urinaria (n=16) y miscelánea (n=48). Se recogieron los valores de la osmolalidad urinaria máxima (Uosm) obtenida tras la administración de 20 µg de 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina, DDAVP) por vía nasal, el filtrado

glomerular renal (GFR) calculado según la fórmula de Schwartz, el volumen urinario corregido por 100ml. de GFR ($V/GFR = \text{creatinina plasmática} \times 100 / \text{creatinina urinaria}$) y los niveles plasmáticos de creatinina y de ácido úrico. Todos los pacientes con IRC ($GFR < 80 \text{ ml/min/1,73 m}$) tenían defecto de la capacidad de concentración renal ($U_{osm} < 835 \text{ mOsm/kg}$) ($n=14$; 8,7%). Otros 43 pacientes, tenían una (U_{osm}) reducida, aunque con GFR normal (26,9%). En los 103 restantes (64,3%), ambas capacidades funcionales renales eran normales. El límite máximo de osmolalidad urinaria (U_{osm}) en los pacientes con IRC fue de 486 mOsm/Kg. Sólo cuatro pacientes sin IRC tuvieron valores de osmolaridad urinaria máxima por debajo de dicho límite. Los diagnósticos de estos cuatro eran: nefronoptosis, oxalosis, síndrome de Bartter y diabetes insípida nefrogénica.

La sensibilidad de la prueba de concentración para detectar IRC fue del 100% y la especificidad del 70,5%. El valor predictivo negativo fue, asimismo, del 100%.

Los pacientes con defecto de concentración mostraron valores de V/GFR significativamente más elevados que aquellos sin defecto ($3,17 \pm 3,86$ vs. $0,84 \pm 0,49 \text{ ml/100ml GFR}$; $p < 0,01$). Se observó correlación directa entre U_{osm} y GFR ($r: 0,61$; $p < 0,01$; $n=160$) e inversa entre U_{osm} tanto con V/GFR ($r: -0,65$; $p < 0,01$; $n=141$) como con los niveles de uricemia ($r: -0,46$; $p < 0,01$; $n=91$).

En conclusión, todos los pacientes con IRC mostraron un marcado defecto de concentración (U_{osm} menor o igual a 486 mOsm/Kg). A la inversa, una capacidad de concentración normal se acompañó de tasas de GFR normales. Además, V/GFR es un parámetro de cálculo simple que se relaciona significativamente con la capacidad de concentración renal.

Esta cualidad la utilizamos mucho en la práctica diaria para no extraer sangre para calcular el FGR, inicialmente, a nuestros jóvenes pacientes si la osmolalidad urinaria máxima es normal.

e) Acerca de las determinaciones básicas de la función renal como marcadores de pérdida de parénquima

En un estudio en el que nuestro Grupo incluyó 77 niños con parénquima renal conservado confirmado en la gammagrafía (DMSA) y 102 con pérdida del mismo (una o varias cicatrices, riñón único, hipodisplasia), determinamos los índices de calidad y eficiencia diagnóstica de los marcadores de función renal enumerados más arriba. La sensibilidad de la osmolalidad urinaria máxima para detectar pérdida de parénquima fue de 30,4% (especificidad 84,8%), la de la eliminación urinaria de albúmina fue de 15,6% (especificidad 92,1%), la del cociente NAG/creatinina de 11,5% (especificidad 100%) y, la del filtrado glomerular renal (FGR), de 8,9% (especificidad 100%). No obstante, es llamativo que la sensibilidad mayor (37,9%) fuera la observada con el volumen urinario corregido por 100 ml. de FGR. Este hallazgo demostró como este parámetro que se utiliza escasamente y es de cálculo muy sencillo (creatinina plasmática x 100/creatinina urinaria) puede ser muy útil en la práctica diaria. En todo caso, se demostró que los parámetros que estudian el manejo renal del agua son los más sensibles para detectar pérdida de parénquima⁶⁰. Como corolario de este estudio, podemos remarcar que el FGR fue el parámetro menos sensible y que la sensibilidad alcanzada con los parámetros que estudian el manejo renal del agua fue muy baja, lo que indica que, en la actualidad, no tenemos medios que puedan estimar adecuadamente una situación de una pérdida nefronal modesta.

Como es sabido, en la Guía KDIGO (*Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*) 2012, el estadio G1 de enfermedad renal crónica se define por la presencia de anomalías estructurales o funcionales de, al menos, tres meses de duración no acompañadas de deterioro del FGR⁶¹. Curiosamente, los autores de la Guía, entre las alteraciones funcionales incluyeron el incremento de la albuminuria, pero no mencionaron las alteraciones relativas al manejo renal del agua. En un trabajo reciente, hemos estudiado 116 niños con un estudio gammagráfico anormal (DMSA)⁶². Entre los cien niños incluidos en el estadio G1, la frecuencia del defecto de la capacidad de concentración (29%) y de elevación del volumen urinario (20%) fue superior a la del incremento de la albuminuria (12%) y de la eliminación urinaria de NAG (3%). Todos los niños incluidos en los estadios G2-G5 eran portadores de alteraciones en el manejo renal del agua. Además, se observó una correlación directa

entre el FGR calculado por la fórmula de *Schwartz CKID 2012*⁶³ y la osmolalidad urinaria máxima ($r= 0.63$; $p<0.001$).

Todos los datos enumerados en este apartado coinciden con lo que empezó a vislumbrar Sándor Korányi hace ya un siglo^{37,40} y que, más tarde, confirmarían tanto Alf Alving y Donald Van Slyke A en 1934⁶⁴, como Franklin Epstein en 1966⁶⁵. En palabras de este último autor: “La capacidad de los riñones para excretar una orina concentrada se deteriora junto con otras funciones renales cuando los riñones se cicatrizan progresivamente y se reduce la cantidad de parénquima renal funcional. El filtrado glomerular renal y la capacidad de concentración se reducen, por lo tanto, aproximadamente en paralelo en muchas enfermedades comunes que provocan una cicatrización generalizada de los riñones”⁶⁵.

4.2. *Proteinuria. Albuminuria*

La introducción en la clínica de la determinación de la albuminuria y de la N-acetilglucosaminidasa es mucho más reciente en el tiempo. No obstante, el hallazgo de la proteinuria fue una de las primeras pruebas funcionales renales descubiertas en la historia. Así, en 1764 Domenico Cotugno (1736-1822) describió un caso típico de nefritis aguda con anasarca y grandes cantidades de una sustancia en la orina *ovi albumini persimilem*, “coagulable” por el efecto del calor⁶⁶. Sus hallazgos fueron confirmados años después por el médico inglés John Blackall (1771-1860). No obstante, a finales de los años 80 del siglo pasado se dispuso de técnicas adecuadas que permitieron cuantificar pequeñas cantidades de albúmina no cuantificables con las técnicas anteriores. Para su designación se ha utilizado profusamente el término *microalbuminuria* que es incorrecto desde el punto de vista semántico. Por ello, es mejor usar sencillamente el nombre de albuminuria. Inicialmente, se aplicó en clínica para intentar detectar la nefropatía diabética incipiente⁶⁷. Desde entonces se ha demostrado que su excreción elevada mantenida es un signo precoz de daño glomerular en procesos que cursan con hiperfiltración, tanto en los casos en los que el conjunto de nefronas es completo (nefropatía diabética⁶⁸, obesidad⁶⁹) como en los que existe pérdida de parénquima⁷⁰. Posteriormente, se demostró que, además, es una buena predictora de desarrollo de enfermedad cardiovascular⁷¹. En pediatría, se ha observado

que puede estar elevada en los casos de RVU^{72,73}. La eliminación urinaria de albúmina es, preferentemente, un marcador de hiperfiltración en niños con RVU relacionado con la pérdida de parénquima⁷⁴.

4.3. *N-acetilglucosaminidasa (NAG)*

Desde los años 60 del siglo pasado se sabe que la N-acetilglucosaminidasa (NAG) es un enzima presente en el tejido renal⁷⁵, en los lisosomas de las células del túbulo proximal y que se incrementa su eliminación en la orina al pasar a la luz tubular cuando existe una agresión celular⁷⁶. Se ha determinado, clásicamente para estudiar la nefrotoxicidad producida por los antibióticos aminoglucósidos⁷⁷. Además, sus niveles pueden estar elevados en los casos que cursan con hipertensión como sucede en la obstrucción de la vía urinaria⁷⁸ y en el RVU. La eliminación urinaria de NAG es un marcador moderadamente sensible de hipertensión en la vía urinaria⁷⁹.

HIPÓTESIS

En la obstrucción de la unión pieloureteral existe una alteración no solo de la morfología sino, también, de la función renal. Ambas son secundarias a la hiperpresión en la vía urinaria proximal.

En la práctica diaria, el parámetro “funcional” que más se utiliza es el porcentaje de captación del radioisótopo administrado, tanto en la gammagrafía renal como en el renograma. No obstante, este porcentaje no expresa *sensu stricto* la función renal sino la fracción comparativa que excreta cada riñón por cada 100 unidades inyectadas del radioisótopo.

La función renal se determina en la práctica diaria por el aclaramiento de creatinina (GFR), pero se trata de un parámetro muy específico, pero poco sensible.

La hipótesis de este trabajo se basa en intentar determinar si las pruebas de función renal básicas son más sensibles que el GFR y la excreción del radioisótopo para valorar el funcionalismo renal en niños con obstrucción de la unión pieloureteral.

Por otra parte, se ha descrito que los cálculos renales son muy frecuentes en la obstrucción de la unión pieloureteral.

La hipótesis secundaria de este estudio es saber si dicha predisposición se debe a la estasis de la orina o a la existencia de anomalías metabólicas causantes de litiasis renal.

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Estudiar la función renal en pacientes tratados quirúrgicamente de obstrucción pieloureteral unilateral en tres momentos de su evolución, a saber, antes de la intervención, entre 6 meses y 18 meses después, y al final del periodo de seguimiento.
2. Conocer cuál es el marcador más sensible, entre los estudiados, de daño renal en la obstrucción pieloureteral, a saber, la capacidad de concentración renal o la eliminación urinaria de albúmina y de N-acetilglucosaminidasa.
3. Determinar si está alterada la función glomerular y/o tubular renales al final del periodo de seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Confirmar si los pacientes diagnosticados de obstrucción de la unión pieloureteral tienen predisposición a formar cálculos renales.
2. Determinar si existen datos para sospechar que la posible predisposición a formar cálculos renales tiene bases genéticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

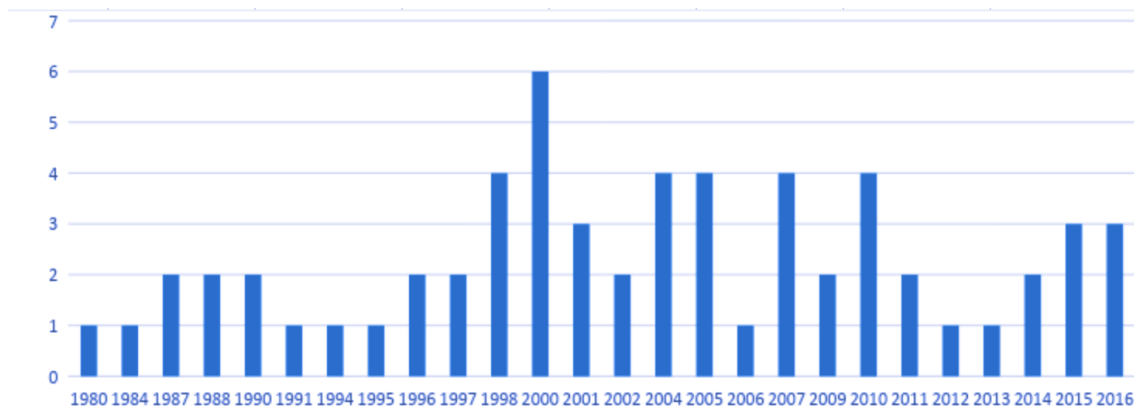
1. Pacientes. Datos generales

Se incluyeron en el estudio 71 pacientes [44V (62%), 27 M (38%)] diagnosticados y tratados quirúrgicamente en nuestro hospital de obstrucción de la unión pieloureteral unilateral durante los años 1980 a 2016.

Para ello, se procedió de forma retrospectiva a la revisión de las historias clínicas procedentes del archivo del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Todos los pacientes habían sido controlados en el Servicio de Cirugía Pediátrica y en la Unidad de Nefrología Pediátrica de dicho hospital en las fechas antes señaladas.

Los años en que se estudiaron y el número de pacientes correspondientes a cada año aparecen en la figura 13:

Figura 13. Años en los que se realizaron los diagnósticos a los pacientes incluidos en el estudio



2. Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos los pacientes que no tuvieran determinada, al menos, una osmolalidad urinaria máxima en algún momento de la evolución, en los casos de obstrucción de la unión pieloureteral bilateral (n= 2) y en aquellos con alguno de los

siguientes diagnósticos:

- Agenesia renal contralateral (n= 1)
- Displasia renal multiquística contralateral (n= 2)
- Nefrectomía previa contralateral por displasia renal (n= 3)
- Nefrectomía del riñón obstruido por función renal nula (n= 1)
- Paciente intervenido en otro hospital con seguimiento posterior en el nuestro (n= 1)
- Reflujo vesicoureteral bilateral en un caso de anomalía VACTERL (n= 1)
- Paciente diagnosticado de acidosis tubular renal distal (n= 1)
- Pacientes que en el periodo postoperatorio requirieron dilataciones de la unión pieloureteral (n= 2)

3. Criterios diagnósticos

Como se ha indicado antes, se consideró necesario para el diagnóstico que el renograma diurético fuera considerado obstructivo acompañado de ecografía renal compatible. En los casos más antiguos, en momentos en los que no se realizaba aún la ecografía renal, se exigía la realización de una urografía endovenosa. Durante los primeros años tampoco estuvo disponible el renograma diurético.

4. Desarrollo del estudio actual. Parámetros de recogida en los cinco momentos de los que se compone el estudio

Al inicio de la recogida de datos, se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. En una revisión retrospectiva de las historias clínicas, se recogieron los datos disponibles correspondientes al diagnóstico, al periodo prequirúrgico, al periodo quirúrgico, al periodo postquirúrgico comprendido entre los seis y los 18 meses después de la intervención y al período postquirúrgico tardío (último estudio evolutivo).

4.1. Período diagnóstico

- Nombre
- Sexo
- Número de historia clínica
- Año del diagnóstico
- Diagnóstico *in utero* o después del nacimiento
- Edad del diagnóstico expresada en meses (momento de la prueba morfológica diagnóstica)

4.2. Período pre-quirúrgico

- Edad de la realización de la prueba de concentración renal (osmolalidad urinaria máxima)
- Infecciones urinarias diagnosticadas, número y posible localización
- Métodos de diagnóstico por imagen realizados (renograma isotópico, ecografía renal, urografía endovenosa)
- Lateralidad
- Porcentaje de eliminación del isótopo de cada riñón en el renograma diurético
- Tamaño renal en la ecografía, valor z del diámetro longitudinal
- Valor del diámetro anteroposterior ecográfico de la pelvis renal
- Valor de la osmolalidad urinaria máxima y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario albúmina/ creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario NAG/creatinina y categorización (normal o anormal)

- Valor del cociente urinario calcio/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario citrato/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Niveles de creatinina plasmática, valor del filtrado glomerular renal estimado a partir de dichos niveles y categorización (enfermedad renal crónica o función glomerular normal)

4.3. Período quirúrgico

- Edad de la intervención en meses
- Causa de la obstrucción (vaso polar inferior o estenosis de la unión pieloureteral)
- Realización de dilataciones de la unión pieloureteral previa a la pieloplastia
- Número de dilataciones de la unión pieloureteral previa a la pieloplastia
- Infecciones urinarias diagnosticadas entre la dilatación de la unión pieloureteral y el tratamiento quirúrgico definitivo

4.4. Periodo postquirúrgico comprendido entre los seis y los 18 meses después de la intervención

- Edad de la realización de la prueba de concentración (osmolalidad urinaria máxima)
- Infecciones urinarias diagnosticadas, número y posible localización
- Porcentaje de eliminación del isótopo de cada riñón en el renograma diurético
- Valor de la osmolalidad urinaria máxima y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario albúmina/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario NAG/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario calcio/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario citrato/ creatinina y categorización (normal o anormal)

- Niveles de creatinina plasmática, valor del filtrado glomerular renal estimado a partir de dichos niveles y categorización (enfermedad renal crónica o función glomerular normal)

4.5. Período postquirúrgico tardío. Último estudio evolutivo

- Edad de la realización de la prueba de concentración (osmolalidad urinaria máxima)
- Infecciones urinarias diagnosticadas, número y posible localización
- Tamaño renal en la ecografía, valor z del diámetro longitudinal y categorización (atrofia renal)
- Valor de la osmolalidad urinaria máxima y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario albúmina/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario calcio/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Valor del cociente urinario citrato/creatinina y categorización (normal o anormal)
- Niveles de creatinina plasmática, valor del filtrado glomerular renal estimado a partir de dichos niveles y categorización (enfermedad renal crónica o función glomerular normal)

4.6. Variables relacionadas con la litiasis renal en el paciente y en su familia

Estos datos podrían haberse anotado en la historia clínica en cualquier momento de la evolución.

- Categorización en el paciente (presencia o ausencia de predisposición a litiasis renal)
- Presencia en el paciente de cálculos ecográficos
- Manifestación en el paciente de clínica en forma de cólicos nefríticos
- Valores de los cocientes urinarios calcio/creatinina y citrato/creatinina en primera orina del día de los progenitores y categorización (normal o anormal)

- Antecedentes de litiasis en familiares primer y segundo grado

4.7. Densidad mineral ósea

- Edad de la densitometría ósea

- Valor de la densidad mineral ósea, de la puntuación z y categorización (valor z menor o mayor de -1)

4.8. Prueba de concentración con desmopresina

Por debajo del año de edad, se administraron 10 µg de desmopresina por vía intranasal.

A continuación, se recogieron las tres muestras de orina siguientes emitidas. En caso de disponerse de únicamente dos muestras de orina, la recogida se prolongó hasta las 17 horas. Al tratarse de lactantes, se restringieron los biberones a la mitad de su contenido desde las 6 de la mañana hasta las 18 horas.

En los mayores de un año, se administraron 20 µg de desmopresina por vía intranasal o un comprimido de 0,2 mg (200 microgramos) en tabletas o liofilizado oral sublingual (Flas) (120 µg), según la edad. En los niños no continentales, la recogida de las muestras se realizó como en los menores de un año y, en los continentales, se recogieron tres muestras de orina en intervalos de 90 minutos. Se permitió la ingestión de alimentos, aunque se recomendó no abusar de líquidos. Se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad determinado^{52,80,81}.

4.9. Valores de normalidad

Los valores normales de osmolalidad urinaria máxima obtenidos tras el estímulo con desmopresina se citan en la tabla VI^{52,80}. Por encima de un año de edad, se considera que el límite inferior de la normalidad es 800 Osm/Kg⁸¹.

Tabla VI. Valores de normales de la prueba de concentración urinaria según la edad

Edad	Media \pm DS	Rango	Percentil 5
0-7 días	542.8 \pm 49.7 mOsm/Kg	-	-
8-30 días	619.5 \pm 80.6 mOsm/Kg	-	-
1-3 meses	698.8 \pm 99.3 mOsm/Kg	532-882	532
3-6 meses	722.9 \pm 100.1 mOsm/Kg	600-933	616
6-9 meses	805.2 \pm 105.2 mOsm/Kg	635-1048	645
9-12 meses	894.8 \pm 131.3 mOsm/Kg	740-1178	740

Los valores normales utilizados del cociente albúmina/creatinina aparecen en la tabla VII⁸²:

Tabla VII. Valores normales del cociente urinario albúmina/creatinina

Edad	Límite alto de la normalidad
Neonatos	24,95 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$
1-3 meses	17,16 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$
4-6 meses	10,98 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$
7-23 meses	4,14 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$
2-4 años	3,29 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$

Los valores normales del cociente NAG/creatinina se mencionan en la tabla VIII^{83,84}

Tabla VIII. Valores normales del cociente urinario NAG/creatinina

Edad	Limite alto de la normalidad
0-3 meses	46 U/g
3-6 meses	20 U/g
6 meses-2 años	11 U/g
2-4 años	9,8 U/g

Los valores de normalidad del cociente calcio/creatinina se modifican según la edad. Así, entre uno y dos años de edad, se consideran elevadas cifras superiores a 0,47 mg/mg⁸⁵, entre dos años y cuatro años cuando son superiores de 0,28 mg/mg⁸⁶ y a partir de cuatro años, como en adultos, cuando son más elevados de 0,20 mg/mg^{87,88}.

Los valores de normalidad publicados del cociente citrato/creatinina en niños muestran mucha variabilidad. Según las series, se han citado como normales los valores menores de 250 mg/g⁸⁹ o los inferiores a 400 mg/g⁹⁰. En este estudio se utilizó el primero de esos valores. Se ha manejado, asimismo, el cociente calcio/citrato como marcador de riesgo litógeno. Se considera elevado cuando es superior a 0,33^{91,92}, independientemente de la edad y sexo de los pacientes.

El filtrado glomerular renal estimado (FGRe) se calculó según la fórmula de Schwartz (2009): $0,413 \times (\text{talla/Cr})$. Se consideran anormales valores inferiores a 90 ml/min/1,73m²⁹³. Para niños menores de un año de edad, para los que la fórmula anterior no está validada, se emplearon los niveles de creatinina plasmática (tabla IX)⁹⁴.

Tabla IX. Valores de normalidad de creatinina plasmática en niños menores de un año de edad

Grupo de edad	n	Mediana (mg/dL)	P_{2,5} (mg/dL)	P_{97,5} (mg/dL)
Semana 2	15	0,35	0,23	0,52
Semana 3	15	0,31	0,21	0,46
Semana 4	15	0,28	0,19	0,41
Mes 2	65	0,24	0,16	0,37
Mes 3-9	199	0,22	0,15	0,34
Mes 10-12	65	0,23	0,16	0,36

4.10. Técnicas de laboratorio

- a) La determinación analítica de la creatinina se realizó por el método enzimático de la creatininasas, usando un autoanalizador Roche/Hitachi cobas c 701/702
- b) La osmolalidad urinaria se cuantificó mediante la determinación de la depresión del punto de congelación en un osmómetro Osmostat Osmometer (Menarini Diagnostics)
- c) La eliminación urinaria de albúmina se midió mediante una técnica nefelométrica (Array)
- d) La N-acetilglucosaminidasa se determinó mediante un método colorimétrico enzimático basado en la hidrólisis de la 3-cresolsulfotaleína-N-acetil- β -D-glucosaminida (Roche)

4.11. Cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO)

Para realizar la densitometría ósea, se utilizó el densitómetro *HOLOGIC QDR 4500 series* ubicado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

El contenido mineral óseo se midió en la columna lumbar (L1-L4). El coeficiente de variación es de 1.06% para la columna vertebral. Los resultados se expresaron como puntuación z (z-DMO) que compara el valor de cada paciente con el de una población control de la misma edad y sexo.

El valor del z-DMO es calculado por el propio aparato utilizando los datos de control proporcionados con el *software* del densitómetro⁹⁵.

4.12. Renograma con furosemida

En la actualidad, se prefiere la utilización del ácido mercapto acetil-triglicina (*MAG 3 Tc 99m*), debido a que aporta mejores imágenes, con resultados más fiables y menor dosis de radiación. Ese isótopo se secreta a nivel tubular, y en menor medida, mediante filtración glomerular. Mide el tiempo de drenaje desde la pelvis y la función renal diferencial.

Durante el desarrollo de la prueba, se asocia un diurético de asa, como es la furosemida, perteneciente al grupo de las sulfonamidas, a una dosis de 1 mg/kg a pacientes durante el primer año de vida, y a 0,5 mg/kg en niños hasta los seis años de edad, con un máximo de 40 mg. Se administra a los 15-20 minutos, luego de inyectarse el radiofármaco. Esto coincide con el pico de máxima concentración del radiofármaco en la pelvis renal. Durante la prueba, el paciente debe estar adecuadamente hidratado y tener instalada una sonda vesical²¹⁻²³. Normalmente, la hidratación se mantiene con solución salina intravenosa a un ritmo de 15 ml/ kg de peso durante 30 minutos durante el tiempo previo a la introducción del contraste, y posteriormente se mantiene a un flujo de 4 ml/kg/h durante el resto del tiempo que dura la prueba.

4.13. Puntuación z (*standard score*) del diámetro longitudinal renal (DLR)

Se calculó a partir del valor medio y de la DS (desviación estándar) del diámetro longitudinal renal los datos según la edad, de la media y de la DS⁹⁶. La fórmula es la siguiente:

$z\text{-DLR} = \frac{\text{DLR del paciente (cm)} - \text{valor medio del DLR para su edad (cm)}}{\text{DS para su edad}}$

4.14. Aspectos éticos

Este estudio se realizó según las Normas de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea y de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki. Los padres de los pacientes fueron adecuadamente informados sobre el estudio y se firmó un consentimiento informado por escrito.

4.15. Métodos estadísticos

Se realizó inicialmente la estadística descriptiva. Para estudiar la distribución de la muestra se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se expresaron como media y desviación estándar. Para la comparación de las diferencias entre variables con una distribución normal se utilizaron los test de la "t" de Student o el de ANOVA, según procediera.

Para la comparación de las diferencias entre variables con un número de sujetos menor de 15 en algunos de los grupos, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

Para comparar las variables cualitativas en distintos momentos de la evolución, se emplearon la prueba de la T para muestras relacionadas (dos muestras relacionadas) o el test de Friedman (k muestras relacionadas).

El test de Chi cuadrado con la corrección de Yates (si n fue inferior a 5) se usó para la comparación de las variables cualitativas o categóricas, con intervalos de confianza (IC) del 95%. La prueba de Pearson se usó para calcular la correlación entre variables cuantitativas.

Un valor de probabilidad menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Estos análisis se realizaron utilizando el programa de estadística SPSS (SPSS V 19.0, SPSS Inc, USA).

RESULTADOS

Al tratarse un estudio retrospectivo, el numero de sujetos que intervienen en cada una de las partes de este estudio varía según de que se dispusiera o no de la información requerida.

1. Datos generales al diagnóstico

La mediana y el rango intercuartil de la edad al diagnóstico fue 4 (47,50) meses (rango: 0,03-175).

El diagnóstico se realizó *in utero* en 41/71 de los casos (58%) y después de nacer en 21/71 (29,6%). En nueve pacientes, no constaba el dato.

El lado obstruido con más frecuencia fue el derecho: 42/71 (59,2%). Lado izquierdo: 29/71 (40,8%).

La longitud del diámetro anteroposterior de la pelvis renal obstruida fue $30,3 \pm 14,7$ mm (rango: 14-93).

El diámetro longitudinal del riñón sano al diagnóstico fue $68,6 \pm 20,7$ mm (rango: 44-135) con un valor de z-DLR de $0,58 \pm 1,36$ (rango: -1,33 – 5,56).

El diámetro longitudinal del riñón enfermo al diagnóstico fue $73,3 \pm 19,9$ mm (rango: 44 – 124) con un valor de z-DLR de $1,42 \pm 1,75$ (rango: -2,61 – 6,26).

En relación con la etiología, en 56 casos se trató de una estenosis, en 12, de un vaso polar y ambas opciones en 1 caso. No se pudo constatar el dato en dos casos.

Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron los siguientes: ecografía y renograma diurético (n= 48), ecografía, urografía y renograma (n= 10), urografía y renograma (n= 6), ecografía y urografía (n= 4), ecografía (n= 2), urografía (n= 1).

La mediana y el rango intercuartil de la edad de la intervención fue 14 (68) meses (rango: 0,3-179,7).

Se realizó en todos los casos una pieloplastia desmembrada según la técnica de Anderson-Hynes. Nueve casos fueron intervenidos por vía laparoscópica transperitoneal y, el resto, por lumbotomía lateral. En cinco casos, se intentó la realización de una dilatación con “balón” antes de la intervención quirúrgica definitiva.

En 16 pacientes se realizó un diagnóstico de infección urinaria (11 pre-cirugía, tres después de la cirugía, uno en ambos momentos y el restante, en el tiempo transcurrido entre una dilatación y el tratamiento quirúrgico definitivo).

Ocho pacientes padecieron una infección urinaria, tres dos infecciones y, los cinco restantes, más de dos.

En diez casos, el diagnóstico topográfico probable fue pielonefritis aguda, en dos niños infección de vías bajas y, en otro, bacteriuria asintomática. Los tres pacientes restantes fueron diagnosticados inicialmente de pielonefritis aguda y, posteriormente, de bacteriuria asintomática.

2. Datos recogidos antes de la intervención quirúrgica (estudio descriptivo transversal)

En esta Sección se incluyeron los pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente de estenosis pieloureteral unilateral y que tuvieron determinada, al menos, la osmolalidad urinaria máxima con estímulo de desmopresina antes de la intervención.

Pudieron ser incluidos 56 pacientes (33V, 23 M). La edad en el momento del estudio funcional inicial fue 8,5 (48,38) meses (rango: 0,1-176). Los datos cuantitativos y cualitativos de los parámetros de función renal estudiados aparecen en la tabla X. Los datos funcionales anormales más frecuentes fueron el defecto en la capacidad de concentración (64%) y la elevación de los niveles de creatinina plasmática en los lactantes menores de un año de edad (32%). Los cocientes albumina/creatinina y NAG/creatinina estaban elevados únicamente en el 12% y el 7% de los pacientes,

respectivamente. Una predisposición a formar cálculos renales se observó en el 21% de los niños a los que se les determinó el cociente calcio/citrato. Asimismo, el cociente calcio/creatinina estaba incrementado en el 16% de los casos (tabla X).

En el preoperatorio, en los casos en los que se obtuvo el dato en el renograma, se observó un porcentaje de captación anormal en el lado obstruido (< 45%) en el 39% de los pacientes (14/36) y una captación normal (45-55%) en el 44% de los mismos. En el 17% restante (6/36), la captación en el lado obstruido fue superior al 55%.

La relación entre el porcentaje de captación y la capacidad de concentración renal aparece en la tabla XI. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla X. Datos funcionales cuantitativos y cualitativos al diagnóstico

	n		Rango	Resultados anormales (%)
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	56	591,0±219,1	122-1069	36 (64,3%)
Albumina/Cr (µg/µmol)	34	5,57±6,02	0,39-22,7	4 (11,8%)
NAG/Cr (U/g)	28	11,3±8,9	2,2-33,7	2 (7,1%)
Calcio/Cr (mg/mg)	38	0,27±0,24	0,04-1,02	6 (15,8%)
Citrato/Cr (mg/g)	28	1261,8±901,2	172,8-4084,0	2 (7,1%)
Calcio/citrato	28	0,31±0,48	0,04-2,55	6 (21,4%)
Creatinina plasmática (mg/dl)*	28	0,37±0,15	0,12-0,74	9 (32,1%)
FGR _e (ml/min/1,73 m ²)**	21	123,4±20,5	83,1-151,9	1 (4,8%)

* Menores de un año de edad. ** Un año de edad o más

En la tabla XII figuran las correlaciones estadísticamente significativas observadas entre variables en el periodo pre-quirúrgico. La osmolalidad urinaria máxima se relacionó de forma directa con el diámetro longitudinal del riñón sano (figura 14) y de forma negativa con los dos cocientes calculados (figura 15). Asimismo, el cociente NAG/creatinina se correlacionó de positivamente con el cociente albúmina/creatinina e inversamente con el diámetro longitudinal del riñón sano.

Tabla XI. Relación entre el porcentaje de captación en el lado obstruido y la capacidad de concentración renal en el periodo pre-quirúrgico (ns)

	< 45%	45-55%	> 55%
Osmolalidad urinaria máxima normal	4	6	2
Osmolalidad urinaria máxima reducida	10	10	4

Tabla XII. Correlaciones estadísticamente significativas en el periodo pre-quirúrgico

	Albúmina/creatinina	NAG/creatinina	Diámetro longitudinal del riñón sano
Osmolalidad urinaria máxima	r: -0,48, p= 0,004	r: -0,56, p= 0,002**	r: 0,43, p= 0,008*
NAG/creatinina	r: 0,39, p= 0,046	-	r: -0,48, p= 0,026

* Figura 14. **Figura 15

Tabla XIII. Edad y parámetros funcionales renales que el valor z del diámetro longitudinal renal (z-DLR) del riñón sano al diagnóstico fuera mayor o menor que 1

	z-DLR <1 (n=22)	z-DLR ≥1 (n=16)	p
Edad (meses)	16,6±36,5	49,2±60,8	ns
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	543,8±234,9	707,1±178,7	0,03
Albúmina/Cr (µg/µmol)	6,9±6,3	14,0±27,7	ns
NAG/Cr (U/g)	13,7±10,6	8,6±6,6	ns
Creatinina plasmática (mg/dl) *	0,36±0,18	0,42±0,17	ns
FGR_e (ml/min/1,73 m²) **	118,3±17,2	111,6±10,6	ns

Figura 14. Correlación entre la osmolalidad urinaria máxima (UOsm1) y el diámetro longitudinal del riñón sano, al diagnóstico ($r: 0,43, p= 0,008$)

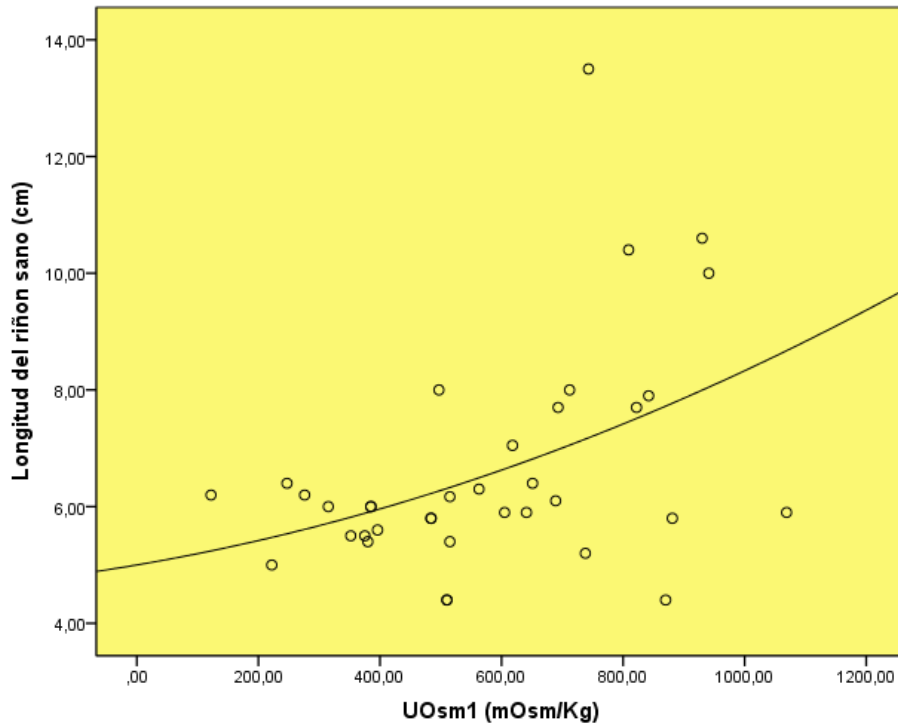
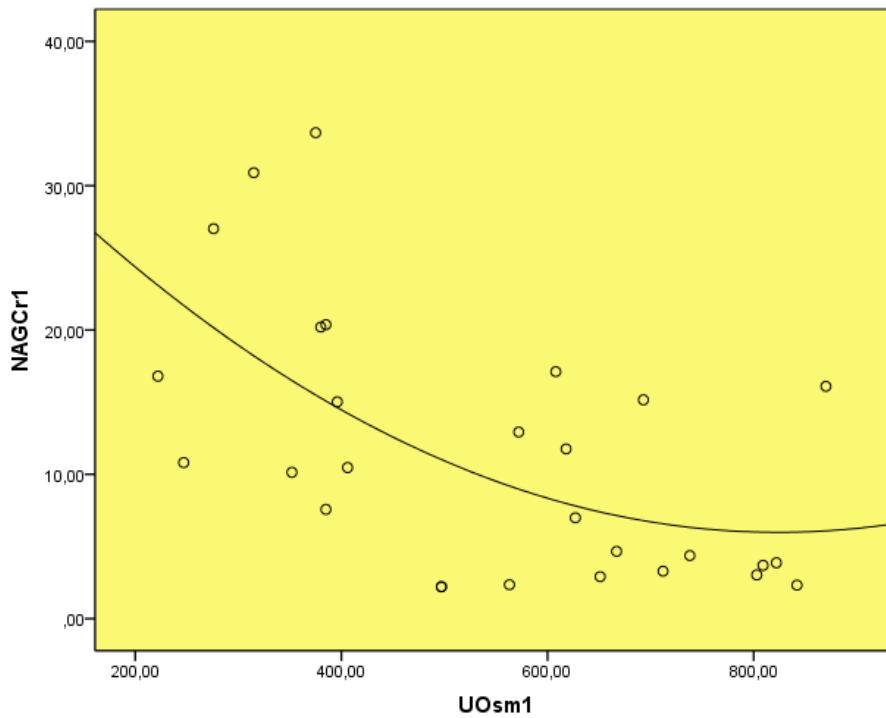


Figura 15. Relación entre la osmolalidad urinaria máxima (UOsm1) y el cociente NAG/creatinina (NAGCr1), al diagnóstico ($r: -0,56, p= 0,002$)



3. Datos recogidos entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica (estudio descriptivo transversal)

En esta Sección se incluyeron los pacientes que después de haber sido intervenidos quirúrgicamente de estenosis pieloureteral unilateral, tuvieron determinada, al menos, la osmolalidad urinaria máxima con estímulo de desmopresina entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica.

Pudieron ser incluidos 47 pacientes (33V, 14 M). La edad en el momento del estudio funcional fue 25 (60) meses (rango: 8-172). El tiempo transcurrido después de la intervención fue 11,5 (5,48) meses (rango: 6-18).

Los datos cuantitativos y cualitativos de los parámetros de función renal estudiados aparecen en la tabla XIV.

El dato funcional anormal más frecuente fue el defecto en la capacidad de concentración (53%) y la elevación del cociente calcio/citrato (28%). Los cocientes albumina/creatinina y NAG/creatinina estaban elevados únicamente en el 18% y el 14% de los casos, respectivamente. En todos los niños en los que se cuantificó, la función glomerular renal (FGRe) fue normal. Asimismo, el cociente calcio/creatinina estaba incrementado en el 14% de los casos (tabla XIV).

En los casos en los que se realizó un renograma, el porcentaje de captación anormal en el lado que estuvo obstruido (< 45%) se redujo al 19% de los pacientes. La captación fue normal (45-55%) en el 72% de los mismos, y en el 9% restante, superior al 55%.

La relación entre el grado de captación y la capacidad de concentración renal se cita en la tabla XV. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se observó una correlación de la osmolalidad urinaria máxima determinada al inicio (UOsm1) tanto con la osmolalidad urinaria máxima (UOsm2) ($r: 0,38, p=0,01$; figura 16) como con el cociente NAG/creatinina ($r: -0,41, p=0,02$; figura 17), ambos determinados después de la intervención quirúrgica.

Tabla XIV. Datos funcionales cuantitativos y cualitativos correspondientes al periodo transcurrido entre seis y entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica

	n		Rango	Resultados anormales (%)
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	47	826,5±132,7	633-1145	25 (53,2%)
Albumina/Cr (µg/µmol)	40	7,17±30,1	0,3-191,84	7 (17,5%)
NAG/Cr (U/g)	36	5,79±4,11	0,44-14,1	5 (13,9%)
Calcio/Cr (mg/mg)	42	0,21±0,28	0,04-1,82	6 (14,3%)
Citrato/Cr (mg/g)	39	879,6±408,3	368,2-2464,3	0
Calcio/citrato	39	0,27±0,25	0,03-1,08	11 (28,2%)
Creatinina plasmática (mg/dl)	25	0,37±0.12	0,19-0,59	-
FGRe (ml/min/1,73 m ²)	25	135,1±25,2	90,2-172,9	0

Tabla XV. Relación entre el porcentaje de captación en el lado obstruido y la capacidad de concentración renal. Ambos parámetros corresponden al periodo transcurrido entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica (ns)

	< 45%	45-55%	> 55%
Osmolalidad urinaria máxima normal	3	13	1
Osmolalidad urinaria máxima reducida	3	10	2

Figura 16. Relación entre la osmolalidad urinaria máxima correspondiente al diagnóstico (UOsm1) y la obtenida después de la intervención (UOsm2) ($r: 0,38, p=0,01$)

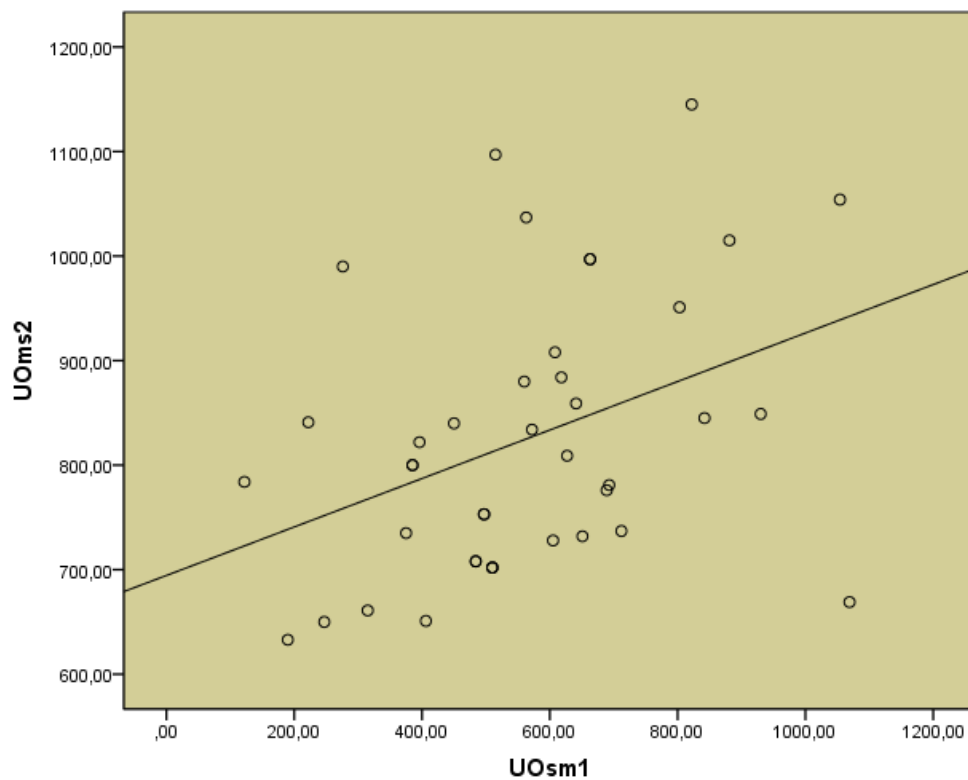
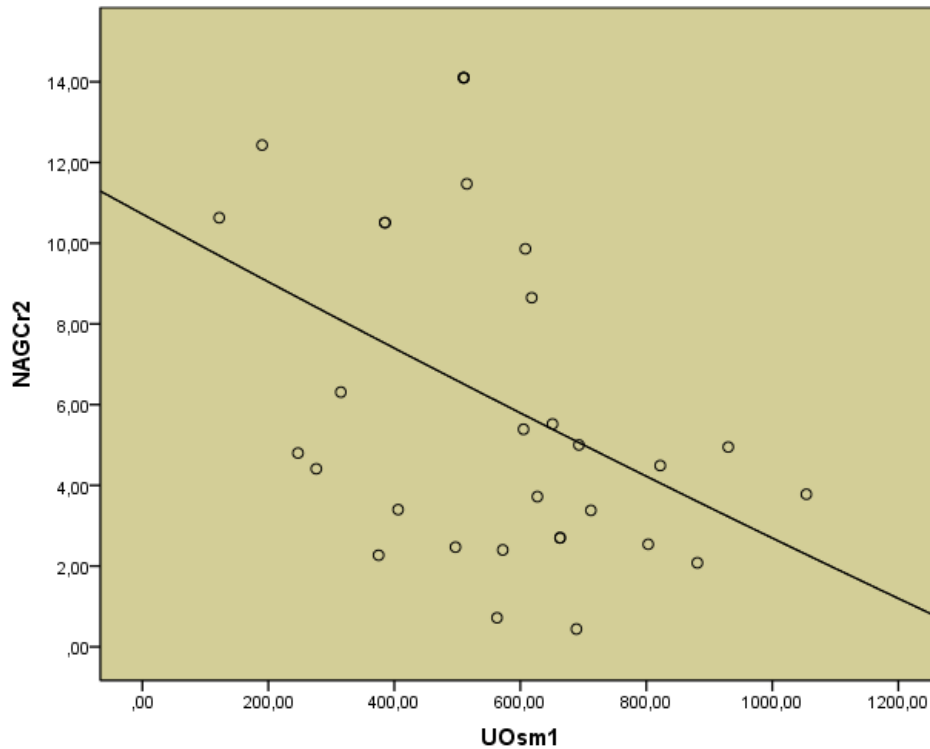


Figura 17. Relación entre la osmolalidad urinaria máxima correspondiente al diagnóstico (UOsm1) y el cociente NAG/creatinina determinado después de la intervención quirúrgica (NAGCr2) ($r: -0,41, p=0,02$)



4. Comparación entre los parámetros funcionales y los datos del renograma isotópico obtenidos antes de la intervención quirúrgica y en el periodo transcurrido entre seis y 18 meses después de dicha intervención (estudio longitudinal)

En esta Sección se incluyeron los pacientes que tenían determinada, al menos, la osmolalidad urinaria máxima con estímulo de desmopresina, tanto antes de ser intervenidos quirúrgicamente de estenosis pieloureteral unilateral como entre seis y 18 meses después de la intervención quirúrgica.

Pudieron ser incluidos 41 pacientes (28V, 13 M).

Los datos cuantitativos de los parámetros de función renal estudiados en ambos momentos aparecen en la tabla XVI.

Se observó un aumento estadísticamente significativo entre los valores de la osmolalidad urinaria máxima correspondientes a ambos periodos. Por otra parte, se apreció una reducción estadísticamente significativa, entre ambos periodos, de los valores de los cocientes NAG/creatinina, calcio/creatinina y citrato/creatinina, así como de los niveles de creatinina plasmática (tabla XVI).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de eliminación de DMSA de los riñones sanos y obstruidos antes y después de la intervención quirúrgica (tabla XVII).

Tabla XVI. Parámetros funcionales determinados antes de la intervención quirúrgica y en el periodo transcurrido entre seis y 18 meses después de dicha intervención

	n	Al diagnóstico	Después de la intervención	p
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	41	562,0±219,4	824,8±132,5*	<0,001
Albumina/Cr (µg/µmol)	25	5,64±1,13	2,73±4,09	ns
NAG/Cr (U/g)	18	12,36±9,99	5,05±2,99	0,006
Calcio/Cr (mg/mg)	30	0,28±0,21	0,16±0,12	0,005
Citrato/Cr (mg/g)	23	1247,5±894,8	802,7±346,8	0,008
Calcio/citrato	23	0,31±0,52	0,25±0,26	ns
Creatinina plasmática (mg/dl)	19	0,43±0,13	0,36±0,09	0,017

Tabla XVII. Porcentajes de eliminación de DMSA de los riñones sanos y obstruidos antes y después de la intervención quirúrgica

	n	Al diagnóstico	Después de la intervención	p
Eliminación isotópica del riñón sano (%)	41	55,2±11,7	54,6±12,1	ns
Eliminación isotópica del riñón obstruido (%)	41	44,8±11,7	45,3±12,05	ns

5. Datos recogidos al final del periodo de seguimiento (estudio descriptivo transversal)

En esta Sección se incluyeron los pacientes que después de haber sido intervenidos quirúrgicamente de estenosis pieloureteral unilateral tuvieron determinada, al menos, la osmolalidad urinaria máxima con estímulo de desmopresina al final del periodo de seguimiento. Pudieron ser incluidos 51 pacientes (32V, 19 M). La edad en el momento del último estudio funcional fue 118,5 (105) meses (rango: 20-244). El tiempo transcurrido después del tratamiento quirúrgico fue 82,4 (73,1) meses (rango: 21,8-186)

Los datos cuantitativos y cualitativos de los parámetros de función renal estudiados aparecen en la tabla XVII. El defecto en la capacidad de concentración se redujo al 14% de los casos. El cociente albumina/creatinina estaba elevado únicamente en el 12% de los niños y solo un paciente mostró la función glomerular renal (FGRe) reducida. En cambio, el cociente calcio/creatinina estaba incrementado en el 26,5% de los pacientes y el cociente calcio/citrato estaba elevado en el 43,5% (tabla XVII).

Al final del periodo de seguimiento, se observó una correlación estadísticamente significativa del valor del cociente albúmina/creatinina tanto con el valor de la osmolalidad urinaria máxima ($r: -0,53, p < 0,001$; figura 18) como con el del FGRe ($r: 0,3,$

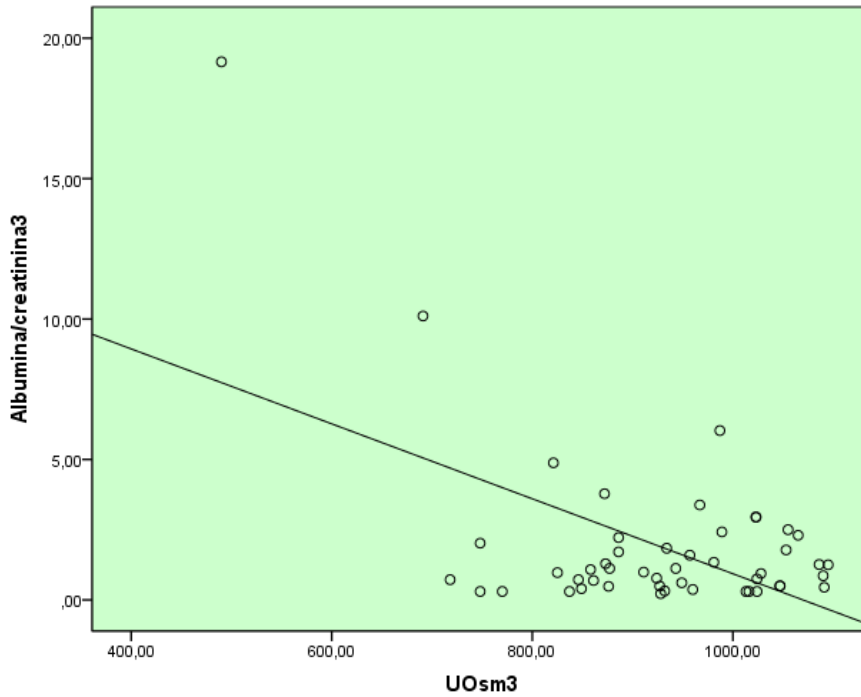
$p=0,04$). Asimismo, la medida de la pelvis al diagnóstico se correlacionó con el cociente calcio/citrato ($r=0,39$, $p=0,009$).

Al final del periodo de seguimiento, no se observaron diferencias entre los parámetros de función renal y los correspondientes al estudio metabólico de litiasis al comparar los datos propios de los niños que contaban o no con el antecedente personal de haber padecido infecciones urinarias previamente. Al comparar los mismos datos con el tamaño de la pelvis al diagnóstico, se observó que aquellos con una pelvis renal menor de 35 mm mostraron unos niveles de creatinina plasmática significativamente inferiores [0,48 (0,26) mg/dl] que aquellos con una pelvis mayor de 35 mm [0,55 (0,26) mg/dl] ($p=0,005$). No obstante, también existían diferencias según la edad [94 (136,5) meses vs. 177 (109,5) meses] ($p=0,007$).

Tabla XVIII. Datos funcionales cuantitativos y cualitativos correspondientes al final del periodo de seguimiento (período postquirúrgico tardío)

	n		Rango	Resultados anormales (%)
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	51	920,9±122,8	490-1095	7 (13,7%)
Albumina/Cr (µg/µmol)	49	1,91±3,06	0,22-19,16	6 (12,2%)
Calcio/Cr (mg/mg)	49	0,15±0,08	0,03-0,33	13 (26,5%)
Citrato/Cr (mg/g)	46	501,0±281,7	101-1203	11 (23,9%)
Calcio/citrato	46	0,46±0,48	0,04-2,02	20 (43,5%)*
Creatinina (mg/dl)	43	0,52±0,15	0,28-0,98	
FGRe (ml/min/1,73 m ²)	43	124,8±22,7	77,5-198	1 (2,2%)

Figura 18. Relación entre la osmolalidad urinaria máxima determinada al final del periodo de seguimiento (UOsm3) y el cociente albumina/creatinina cuantificado en el mismo momento (albumina/creatinina3) ($r: -0,53, p < 0,001$)



6. Comparación de los parámetros funcionales al diagnóstico, en el periodo postquirúrgico inmediato y al final del periodo de seguimiento (estudio comparativo longitudinal). Diámetro longitudinal y valor z de ambos riñones al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento

En esta Sección se incluyeron los pacientes que tenían determinada, al menos, la osmolalidad urinaria máxima con estímulo de desmopresina, en tres momentos de la evolución, antes de haber sido intervenidos quirúrgicamente de obstrucción de la unión pieloureteral unilateral, en el periodo comprendido entre seis y 18 meses después de la intervención y al final del periodo de seguimiento.

Pudieron ser incluidos 38 pacientes (25V, 13 M). Los datos cuantitativos de los parámetros de función renal estudiados en los tres momentos aparecen en la tabla XIX.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas con tendencia al incremento en los valores de osmolalidad urinaria máxima, el cociente calcio/citrato y los niveles de creatinina plasmática. Por otra parte, se apreció una tendencia a la reducción con valor estadístico, en los niveles de los cocientes albumina/creatinina y citrato/creatinina (tabla XIX). En este momento, no aparece la determinación de la NAG puesto que no se solicitaba al no existir ya obstrucción de la vía urinaria.

Como es esperable, el diámetro longitudinal de ambos riñones en valores absolutos se incrementó durante el periodo de observación. El valor z del diámetro longitudinal renal del riñón sano no mostró diferencias entre ambos momentos. En cambio, el valor z del diámetro longitudinal renal del riñón obstruido se redujo con diferencias estadísticamente significativas (tabla XX).

Solo en dos de los riñones que fueron obstruidos, el valor z-DLR fue menor de -2, lo que no se apreció en ninguno de los riñones no obstruidos. No obstante, la función renal en esos dos casos fue normal.

Tabla XIX. Datos funcionales cualitativos correspondientes al diagnóstico, al periodo postquirúrgico inmediato y al final del periodo de seguimiento

	1 Diagnóstico	2 Postoperatorio cercano	3 Fin del seguimiento	p
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg) (n= 38)	546,9±217,9	824,6±137,3	941,0±103,1	<0,001
Albumina/creatinina (µg/µmol) (n= 26)	8,67±16,9	2,69±4,02	1,63±2,26	0,004
Calcio/creatinina (mg/mg) (n= 34)	0,33±0,33	0,22±0,31	0,16±0,08	ns
Citrato/creatinina (mg/g) (n= 23)	1208,4±886,9	778,6±345,9	471,3±265,6	<0,001
Calcio/citrato (n= 23)	0,31±0,52	0,26±0,27	0,53±0,54	0,001
Creatinina plasmática (mg/dl) (n= 20)	0,48±0,15	0,41±0,13	0,63±0,19	<0,001
FGR _e (ml/min/1,73 m ²) (n= 20)	130,8±19,2	148,6±23,7	129,0±9,0	ns

Tabla XX. Morfología renal ecográfica. Diámetro longitudinal (DLR) y valor z de ambos riñones al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento (n= 38)

	1 Diagnóstico	3 Fin del seguimiento	p
Diámetro longitudinal renal (cm) del riñón sano	6,49±1,08	8,73±1,17	<0,001
z-DLR del riñón sano	0,39±1,18	0,14±1,04	ns
Diámetro longitudinal renal (cm) del riñón obstruido	7,13±1,83	8,93±1,38	<0,001
z-DLR del riñón obstruido	1,91±2,34	0,69±1,69	0,04

7. Obstrucción de la unión pieloureteral y litiasis renal

En 64 pacientes, en algún momento del periodo de seguimiento, se realizó un estudio metabólico urinario para descartar predisposición a formar cálculos renales, se observaron las ecografías renales para ver si existían cálculos o microcálculos y se indagó sobre si habían padecido cólicos nefríticos. En 24/64 (13V, 11M; 37,5%), tanto las determinaciones urinarias como los antecedentes personales fueron negativos. Once de los niños (8V, 3M; 17,2%) mostraron litiasis renal clínica o ecográfica. Los 29 pacientes restantes eran portadores de anomalías metabólicas causantes de cálculos (18V, 11M; 45,3%)

Entre los 11 niños con litiasis renal clínica o ecográfica, en seis se observaron microcálculos ecográficos (tres de ellos con el cociente calcio/citrato elevado). En dos, se observaron cálculos mayores de 3 mm; ambos tenían el cociente calcio/citrato elevado. Otros dos, fueron diagnosticados de cólico nefrítico (uno de ellos, con el cociente calcio/citrato elevado). En el último paciente diagnosticado de hipercalciuria, se observaron partículas hiperecogénicas móviles vesicales.

En los 29 pacientes portadores de anomalías metabólicas causantes de cálculos (prelitisias) 11 tenían hipercalciuria, 17 el cociente calcio/citrato elevado y, el restante, hipocitraturia.

En total, existían datos de litiasis o prelitiasis en 40/64 pacientes (26 V, 14 M; 62,5%).

En 23 casos se pudo estudiar la concentración de la primera orina del día de los padres de los pacientes. En 7/23 (30,4%) familias, el estudio fue normal. En las 16/23 (69,6%) familias restantes se detectaron anomalías metabólicas causantes de cálculos (9V, 3M, 3 ambos cónyuges); 11 tenían hipercalciuria, cuatro hipocitraturia y, el restante, tanto hipercalciuria como hipocitraturia.

En 47 familias se pudo investigar la presencia de antecedentes familiares de litiasis, en general, de cólicos nefríticos. Estos antecedentes fueron positivos en 29/47 familias (61,7%). En siete familias, existieron en familiares de primer grado [madre (n= 6), padre (n= 1)] y, en seis familias, los antecedentes se observaron tanto en familiares de primero como de segundo grados [madre y abuelo materno (n= 1), madre y abuela materna (n= 1), padre y abuelo paterno (n= 1), madre y dos tíos maternos (n= 1), madre y tía materna (n= 1), padre y abuela paterna (n= 1)]. En las 16 familias restantes los antecedentes familiares de litiasis concurren en familiares de segundo grado [abuelo materno (n= 4), abuela materna (n= 3), tía materna (n= 2), tío materno (n= 1), tía paterna (n= 1), tío paterno (n= 1), dos tíos paternos (n= 1), abuelo y tío paternos (n= 1), abuela paterna y abuelo materno (n= 1) y tía materna y abuela materna (n= 1)].

En total, estos antecedentes de litiasis se observaron en 28 personas pertenecientes a la familia materna y en 12 miembros de la familia paterna.

Reclutando todos los datos familiares relacionados con la litiasis (antecedentes de familiares cálculos y presencia de anomalías metabólicas en los padres de los pacientes) se observaron datos positivos en 40 de las 47 familias estudiadas (85,1%). La distribución fue la siguiente: anomalías metabólicas en los padres (n= 11), antecedentes familiares de litiasis (n= 24) y tanto anomalías metabólicas en los padres como antecedentes familiares (n= 5).

Al relacionar los cocientes urinarios que indican predisposición a formar cálculos renales en algún momento de la vida en los pacientes con OUPU con los antecedentes familiares

de litiasis, se observó que los valores del cociente calcio/creatinina urinario en los niños eran significativamente más elevados en los que tenían dichos antecedentes (tabla XXI)

Tabla XXI. Valores de los cocientes urinarios que indican predisposición a formar cálculos renales en los pacientes con OUPU, en relación con los antecedentes familiares de litiasis renal

	Antecedentes familiares de litiasis renal (n=27)	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis renal (n=17)	<i>p</i>
Calcio/Cr (mg/mg)	0,18±0,09	0,12±0,07	0,02
Citrato/Cr (mg/g)	520,5±330,9	489,5±207,5	ns
Calcio/citrato	0,56±0,58	0,32 ±0,26	ns

En fin, juntando los datos de los niños y de sus familias, se observó alguna relación con la litiasis en 53 de las 65 familias (81,5%). Se observaron datos positivos tanto en el paciente como en su familia en 27 casos (42%) y datos positivos solo en los pacientes en 13. En las familias, la distribución fue la siguiente: solo antecedentes familiares en ocho, solo anomalías metabólicas en tres y, tanto antecedentes familiares como anomalías metabólicas, en dos.

8. Densidad mineral ósea

A 15 pacientes (6V, 9M) se les pudo solicitar una densitometría ósea. La edad de realización y los valores de densidad mineral ósea (DMO) y el valor z de la DMO, figuran en la tabla XXII.

Tabla XXII. Edad, y valores de DMO y de z-DMO

		Rango
Edad (meses)	135,2±40,6	68 - 212
DMO (gr/cm ²)	0,73±0,15	0,52 - 1,08
z-DMO	-0,32±0,85	-1,62 – 1,19

Únicamente, tres pacientes (1V, 2M; 20%) mostraron un valor de z-DMO menor de -1 (uno tenía hipercalciuria, otro el cociente calcio/creatinina elevado y, en el tercero, no constaba que se hubiera realizado el estudio metabólico).

Entre los 12 niños con z-DMO mayor de -1, seis tuvieron un estudio metabólico normal, cinco tenían el cociente calcio/citrato elevado y, el restante, mostró microcálculos ecográficos, pero con el estudio metabólico normal.

DISCUSIÓN

El término hidronefrosis fue empleado, al parecer, por primera vez por el médico francés Pierre Rayer a mediados del siglo XIX (1793-1867)⁹⁷. En 1895, Christian Fenger (1840-1902), realizó con éxito la primera reparación de una obstrucción de la unión pieloureteral (OUPU) que ocasionaba hidronefrosis severa (“Operation for the relief of valve formation and stricture of the uréter in hydronephrosis or pyonephrosis”, 1895)⁹⁸. El cirujano suizo Hans Wildbolz afirmaba que la operación de Fenger “tiene por objeto dilatar las grandes estenosis ureterales por incisión longitudinal y sutura transversal de los bordes de la sección”⁹⁹. El gran cirujano de origen cubano Joaquín Albarrán, en una época en la que no existían pruebas morfológicas diagnósticas de los problemas de las vías urinarias, ideó un método que podía sugerir con cierta fidelidad el diagnóstico de obstrucción (uronefrosis). Así, observó que al realizar una cistoscopia no se apreciaban eyaculaciones de orina en el meato ureteral correspondiente a la pelvis obstruida. A continuación, un cateterismo ureteral permitía comprobar la existencia de un *obstáculo infranqueable*¹⁰⁰.

Como se ha indicado en el apartado de Introducción de este trabajo, las técnicas quirúrgicas cambiaron a lo largo del tiempo, desde la llegada de las primeras técnicas eficaces ideadas entre finales de los años 30 y principios de los 50 del pasado siglo^{25-27,29}, hasta el desarrollo de la cirugía laparoscópica³⁰⁻³² o robótica.

La ciencia suele presentarse como un saber seguro y estable. No es así. La actividad científica real que conduce a las teorías que están vigentes en cada momento se desenvuelve entre dudas, errores y controversias cuyas huellas suelen borrarse al adquirirse nuevos conocimientos. En el transcurso del tiempo unas teorías son sustituidas por otras. La ciencia progresa en la medida en que las teorías sucesoras resuelvan más problemas que sus antecesoras, vayan más allá de sus limitaciones y, además, incluyan en sí mismas todos sus aciertos. Muchas veces es la aparición de instrumentos de observación más precisos lo que propicia el cambio de propuestas, cambio que no suele consistir en el advenimiento de un modelo totalmente distinto, sino más bien, en la transformación de un modelo en otro que supera al anterior.

En el campo de la OUPU, aparte de en tratamiento, los cambios en el diagnóstico de los jóvenes pacientes han sido muy frecuentes a lo largo del tiempo y, en ocasiones,

drásticos. Algunos cambios han sido producto del advenimiento de innovadoras técnicas como es el caso, por ejemplo, de la introducción de la ecografía renal realizada *in utero* o después del nacimiento, solicitada a causa de padecer alguna infección urinaria. Hasta su introducción, el diagnóstico de las OUPU solía ser tardío. Wildbolz reconoció que una de las formas de manifestarse la obstrucción renal, aparte de un tumor palpable, era el dolor abdominal intermitente⁹⁹ que, más tarde, en algunos casos, pasó a denominarse síndrome de Dielt¹⁰¹. El diagnóstico se realizaba, en general, en la infancia tardía o, incluso, en la adolescencia. Hasta principios o mediados de los años 80 el diagnóstico se basaba en la realización de una urografía endovenosa. El renograma isotópico brindó una mayor seguridad en el diagnóstico.

Precisamente, el porcentaje de captación de cada riñón en el renograma se utiliza habitualmente en muchos hospitales como único parámetro estimativo de la función renal en los casos de OUPU. En este trabajo hemos intentado demostrar que, utilizando pruebas de función renal básicas, en muchos niños portadores de esta malformación existe una alteración del funcionalismo renal. Obviamente, la dificultad en este tipo de estudios radica en que en la vejiga se reúnen la orina producida en el riñón hidronefrótico con la que procede del riñón sano con lo que se diluye el efecto “patológico” pretendido. No obstante, creemos que los resultados aportados, aparte de los no referidos a la orina, son dignos de ser comunicados.

Al diagnóstico, las alteraciones funcionales más frecuentes fueron el defecto en la capacidad de concentración (64%) y la elevación de los niveles de creatinina plasmática en los lactantes menores de un año de edad (32%). En el preoperatorio, se observó un porcentaje de captación anormal en el lado obstruido (< 45%) en el 39% de los pacientes (tabla X). Puede observarse, pues, como el defecto en la capacidad de concentración es la alteración más frecuente en estos pacientes con un porcentaje superior al de la alteración en el FGR y al defecto de captación en el renograma.

Los resultados que se obtienen en los modelos experimentales que producen hiperpresión en la vía urinaria es difícil asimilarlos a malformaciones que cursan con hidronefrosis en el humano, por dos razones. La primera es que tanto en el RVU como en la OUPU puede existir una pérdida asociada glomerular (displasia renal, cicatrices).

La segunda, es que en el RVU leve o moderado la hiperpresión puede ser intermitente y, en la OUPU el nivel de dicha hiperpresión puede variar sobremanera según el grado de estenosis existente en la unión pieloureteral.

La preocupación de los investigadores por la lesión funcional existente en los casos de hidronefrosis procede de antiguo¹⁰². En los años 60 se demostró que el bloqueo ureteral experimental alteraba la capacidad de concentración renal¹⁰³. La posibilidad de poder utilizar la desmopresina permitió determinar más fácilmente la osmolalidad urinaria máxima, comprobándose su reducción, tanto en adultos^{104,105} como en niños con hidronefrosis y, en concreto, con OUPU^{106,107}. Por su lado, con harta frecuencia se ha descrito la asociación entre RVU y defecto de la capacidad de concentración¹⁰⁸⁻¹¹³.

En los últimos años se han estudiado los mecanismos que posibilitan la alteración en el manejo renal del agua cuando existe hiperpresión en la vía urinaria. Así, se ha observado que la obstrucción ureteral experimental origina una reducción en la actividad del transporte tubular de sodio¹¹⁴⁻¹¹⁷ (mecanismo 1, figura 12), en la expresión de los transportadores de urea¹¹⁸ (mecanismo 2, figura 12), en la actividad de las acuaporinas que se expresan en el ducto colector^{117,119-123} y en la expresión renal del receptor de V2 de la vasopresina¹²³ (mecanismo 3, figura 12). Todo ello se traduce en poliuria y pérdida salina.

El defecto en la capacidad de concentración se redujo desde el 64% al diagnóstico (tabla X) hasta el 53% después de la intervención (tabla XIII) y hasta el 14% al final del seguimiento (tabla XVII). Este porcentaje final, ya muy reducido, debe estar en relación con la pérdida de parénquima renal asociada (atrofia, displasia renal)^{59,60,64,65}. No debe olvidarse la asociación descrita entre OUPU y anomalías del desarrollo del parénquima renal¹²⁴⁻¹²⁶. Desde el punto de vista cuantitativo las diferencias en la osmolalidad urinaria máxima en los tres periodos estudiados, fueron estadísticamente diferentes (tabla XVIII).

Al diagnóstico, no se observó relación entre el porcentaje de captación en el renograma y la capacidad de concentración renal (tabla XI). En cambio, si se comprobó una correlación directa entre la osmolalidad urinaria máxima y el diámetro longitudinal del riñón sano (tabla XII, figura 14). Este dato debe interpretarse en el sentido de que, a pesar de reunirse en la vejiga la orina procedente de ambos riñones, la osmolalidad máxima era mayor cuando más parénquima renal sano existía en el lado contralateral.

Asimismo, al diagnóstico, la osmolalidad urinaria máxima se relacionó de forma inversa con los cocientes albúmina/creatinina y NAG/creatinina (tabla XII, figura 15), signo de que los tres marcadores funcionales se alteran en relación con la hiperpresión ejercida sobre el parénquima renal. Una vez desaparecida la hiperpresión, esta relación entre variables fue menos evidente. No obstante, es de destacar la correlación observada entre la osmolalidad urinaria máxima determinada al inicio, tanto con la osmolalidad urinaria (figura 16), y con el cociente NAG/creatinina (figura 17), ambos determinados después de la intervención quirúrgica. Estos datos, junto con el alto porcentaje observado de defecto en la capacidad de concentración inmediato post quirúrgico (53%), son signos de que los pacientes con función renal menos afectada se restablecen mejor y de que, en algunos casos, el parénquima renal no se había recuperado aún entre seis y 18 meses después de la intervención. Después de la intervención tampoco se observó relación entre el porcentaje de captación en el renograma y la capacidad de concentración renal (tabla XIV).

La osmolalidad urinaria máxima final se correlacionó de forma inversa con el cociente albúmina/creatinina determinado en el mismo momento (figura 18). Esta observación debe estar relacionada con la pérdida de parénquima renal residual puesto que ambos parámetros se alteran cuando existe pérdida nefronal^{70,74}.

El defecto en el manejo renal del agua no se ha estudiado en demasía en niños con OUPU. En 1982, Kekomäki et al. cuantificaron la capacidad máxima de concentración renal con desmopresina intranasal de nueve lactantes y dos niños con estenosis pieloureteral o vesicoureteral congénita o adquirida. Inmediatamente después de la operación, la osmolalidad urinaria máxima era bastante inferior a la normal. Entre cinco y 15 meses después de la operación, todas menos una unidad renal mostraron un incremento significativo adicional en la capacidad máxima de concentración renal¹⁰⁶.

En 1984, Samuelson et al. estudiaron 64 niños con "hidronefrosis idiopática unilateral". Es difícil comparar los datos recogidos en ese trabajo con los del nuestro, puesto que no todos los pacientes tenían obstrucción en la vía urinaria. Los autores observaron defecto de concentración en relación con el antecedente de infección urinaria¹⁰⁷.

La expresión de acuaporinas se ha estudiado, asimismo, en niños con OUPU. En 22 pacientes (15 V, 7M), Wen et al. estudiaron cuatro isoformas de aquaporina renal (AQP1, 2, 3 y 4; AQP1-4) en tejidos obtenidos de riñones hidronefróticos congénitos

causados por OUPU y en riñones control. Utilizaron técnicas de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa (RT-PCR) semicuantitativa, inmunotransferencia e inmunohistoquímica. La expresión de ARN mensajero de AQP1-4 y la abundancia de las proteínas que codifican, se redujo en proporción con el grado de hidronefrosis¹²⁷. En dos trabajos realizados por el mismo Grupo de trabajo, se observó una reducción de la expresión de AQP1-4 en proporción con el grado de deterioro de la función renal observado con una gammagrafía realizada con (99m)Tc-DTPA¹²⁸, así como una correlación positiva de la expresión de AQP1-4 en relación con el espesor del parénquima renal¹²⁹.

Como se ha indicado más arriba, la reducción de la expresión de acuaporinas se traduce en un defecto en la capacidad de concentración.

En todo caso, no conocemos que en la literatura exista ningún trabajo similar al nuestro tanto en el número de pacientes estudiados como en la duración del tiempo de evolución y la metodología utilizada.

Boubaker et al. publicaron un trabajo de seguimiento a largo plazo basado en 53 niños sometidos a pieloplastia unilateral¹³⁰. Sus resultados no son extrapolables a los nuestros porque emplearon como parámetro funcional un índice de acumulación, que representa el porcentaje de dosis inyectada extraída por cada riñón 30 a 90 segundos después de la inyección de ¹²³I-hippuran^{130,131}.

En adultos con OUPU se ha realizado algún trabajo de seguimiento a largo plazo después de la intervención quirúrgica en el que se investigó el manejo renal del agua. En 1988, Bratt et al. estudiaron 34 pacientes, 8 a 10 años después de la intervención quirúrgica. Los riñones con un FGR disminuido en el preoperatorio, mejoraron significativamente después de la pieloplastia. La capacidad de concentración máxima estaba reducida en el preoperatorio en los riñones obstruidos, en comparación con los riñones contralaterales. La capacidad de concentración máxima más reducida se encontró en pacientes con antecedentes de infecciones repetidas del tracto urinario superior. En el seguimiento, se observó una marcada mejoría, que fue más evidente en los riñones con una capacidad de concentración disminuida considerablemente antes de la operación. Se observó una correlación positiva entre la mejora en la tasa de filtración glomerular y la mejora en la capacidad de concentración renal máxima¹⁰⁵.

Con respecto a la filtración glomerular renal, el 32% de los lactantes menores de un año tenían al diagnóstico los niveles de creatinina elevados y el 5% de los mayores de un año, mostraron el FGRe incrementado (tabla X). Después de la intervención, el FGRe fue normal en todos los casos (tabla XIII), aunque al comparar los niveles de creatinina fueron significativamente más reducidos después de la intervención con respecto a iniciales, a pesar de haberse incrementado la edad (tabla XV). El FGRe estaba elevado al final del periodo de seguimiento solo en el 2% de los casos (tabla XVII). Desde el punto de vista cuantitativo no se observaron diferencias en el FGRe en los tres periodos estudiados, pero si en los niveles de creatinina (tabla XVIII). Este último hecho es atribuible al incremento en la edad, de tal modo que, al aumentar la masa muscular, se elevan fisiológicamente los niveles de creatinina.

La patogenia de la uropatía obstructiva no se ha aclarado aún completamente. La mayoría de nuestros conocimientos fisiopatológicos derivan de modelos de animales a los que se les ha ocasionado una obstrucción del uréter parcial o completa¹³². Actualmente, se reconoce que la uropatía obstructiva no es el resultado simple de un deterioro mecánico del flujo de la orina, sino el resultado de una compleja serie de cambios fisiopatológicos, incluida la activación del sistema renina-angiotensina, infiltración celular inflamatoria intersticial, fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular que, a la larga, deterioran la función renal¹³³.

Los mecanismos y fenómenos bioquímicos relacionados con la obstrucción en la vía urinaria que, al final, favorecen la reducción del FGR han sido estudiados previamente. La hidronefrosis obstructiva favorece un incremento de la presión hidrostática intratubular^{134,135}. Con ello se ponen en marcha varios mecanismos patológicos renales como isquemia tubular debido a hipoperfusión, estiramiento/compresión mecánica inducida por la presión de las células tubulares y la denominada “tensión de cizalladura”¹³⁶. Estos dos últimos, son los principales actores que la obstrucción origina sobre la lesión renal, lo que causa la desregulación de muchas citocinas, factores de crecimiento, enzimas y proteínas del citoesqueleto, lo que se traduce en cambios hemodinámicos renales tempranos seguido de alteraciones estructurales y funcionales en toda la nefrona¹³⁷.

Después de un breve aumento inicial en el flujo sanguíneo renal relacionado con la producción local de vasodilatadores¹³⁷, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) intrarrenal se activa causando vasoconstricción pre y post glomerular y una caída resultante en el flujo sanguíneo renal, la tensión medular de oxígeno y el FGR^{138,139}.

En el trabajo ya citado de Samuelson et al., el FGR era normal en los niños tratados quirúrgicamente de OUPU de al final del seguimiento, salvo en dos pacientes¹⁰⁷. En un trabajo de seguimiento realizado en adultos con OUPU durante una media de 17 años, “la función renal individual lo mejoró de 40.8% a 47.1% de la función total después de la pieloplastia, pero la tasa de filtración glomerular total no mejoró significativamente”. No obstante, se llegó a la conclusión de que la OUPU es una condición benigna a largo plazo en ausencia de infección y de la formación de cálculos renales¹⁴⁰.

En resumen, el FGR se altera durante el periodo obstructivo y, al menos, en niños se recupera después de su resolución.

En pacientes pediátricos con OUPU se ha determinado la concentración urinaria de muchas proteínas como la fosfatasa alcalina¹⁴¹, el angiotensinógeno¹⁴², la β 2-microglobulina¹⁴³, el antígeno carbohidrato 19-9 (Ca19-9)¹⁴⁴, la cistatina C¹⁴³, el factor de crecimiento epidérmico (EGF)^{145,146}, la endotelina 1 (ET-1)¹⁴⁷, la gamma glutamil transferasa (γ -GT)¹⁴¹, la hemo oxigenasa-1 (HO-1)¹⁴⁸, la proteína 10 interferon- γ -inducible (IP-10)¹⁴⁵; la proteína de injuria renal-1 (KIM-1)¹⁴⁹, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)^{145,150}, la proteína inflamatoria de macrófagos-1 α (MIP-1 α)¹⁴⁵, la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)^{149,151}, la osteopontina^{143,150}, la citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación (RANTES)¹⁴⁵ y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)^{146,152}.

En nuestro estudio hemos cuantificado dos proteínas clásicas que son marcadores de daño glomerular y tubular proximal, respectivamente, la albúmina y la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG).

En nuestro trabajo, la albuminuria estuvo incrementada en los tres periodos de estudio en un porcentaje que osciló entre el 12 y el 17% de los casos (tablas X, XIV y XVIII). Aunque entre los dos primeros periodos no existían diferencias cuantitativas (tabla XVI), al incluir los valores correspondientes a los tres periodos, se observó un descenso

significativo del cociente albúmina/creatinina (tabla XIX). Este hallazgo debe estar en relación con la benignidad del proceso aunque, también, con el descenso fisiológico de los valores de dicho cociente con la edad (tabla VII).

Tanto al diagnóstico (tabla XII) como al final del periodo de seguimiento (figura 18) se observó una correlación negativa entre la osmolalidad urinaria máxima y el cociente albúmina/creatinina, mostrando que estos dos parámetros funcionales tienen una evolución paralela. Como se ha indicado antes, la correlación observada al final del periodo de seguimiento debe estar relacionada con una pérdida de parénquima renal congénita o residual, puesto que ambos parámetros se alteran cuando existe pérdida nefronal^{70,74}.

La albuminuria se ha determinado en pocas ocasiones en niños con OUPU. Konda et al. estudiaron 29 niños intervenidos de hidronefrosis unilateral (27 pacientes con estenosis de la unión pieloureteral y dos con megauréter obstructivo). La albuminuria en la orina pélvica renal del riñón hidronefrótico estaba elevada en el 83% de los pacientes¹⁵³. La diferencia con los resultados de nuestro estudio deben estar en relación con la mezcla en la vejiga de las orinas procedentes de cada riñón.

Deng et al. estudiaron catorce pacientes sometidos a nefrostomía por padecer hidronefrosis severa secundaria a OUPU. El grosor medio del parénquima era 1,8 mm (rango 1-2,5 mm). El grosor del parénquima aumentó a las cuatro semanas de la colocación de la nefrostomía y los volúmenes renales disminuyeron significativamente en dos semanas. Los niveles urinarios de albúmina disminuyeron gradualmente después de la nefrostomía, pero no volvieron al valor basal tras ocho semanas de observación¹⁵⁴. Por otra parte, en modelos animales de OUPU se ha observado que la administración de estatinas mejora el FGR y la eliminación urinaria de albúmina¹⁵⁵.

En nuestro trabajo, la eliminación urinaria de NAG estaba incrementada únicamente entre el 7 y el 14% de los casos (tablas X y XIV). Entre el momento del diagnóstico y el post operatorio reciente, se comprobó un descenso significativo de los valores del cociente NAG/creatinina (tabla XIX). Este dato debe estar en relación con el cese de la hipertensión y con el descenso fisiológico de los valores de normalidad de dicho cociente (tabla VIII).

Al diagnóstico, los valores del cociente NAG/creatinina se correlacionaron tanto con los de la osmolalidad urinaria máxima (figura 15) como con los del cociente albúmina/creatinina (tabla XII), signo de que los tres parámetros estaban influidos por la hiperpresión en la vía urinaria. Es notoria la correlación observada entre la osmolalidad urinaria máxima determinada al inicio con el cociente NAG/creatinina cuantificado después de la intervención (figura 17). Esta relación puede sugerir que valores de osmolalidad normales o casi normales pueden ser indicativos de una mejoría más temprana del daño tubular proximal renal después de la intervención.

La lesión tubular proximal renal secundaria a obstrucción unilateral ureteral ha sido estudiada en animales de experimentación. Después de 14 días de obstrucción, el riñón obstruido pierde el 19% de la masa parenquimatosa, con una reducción del 65% en la masa tubular proximal. La formación de superóxido se localiza en los túbulos proximales, que sufren lesiones oxidativas, apoptosis, necrosis y autofagia, con pérdida mitocondrial generalizada y muerte celular. Por el contrario, la mitosis y la apoptosis aumentan en los conductos colectores dilatados, que permanecen patentes a través de la remodelación de las células epiteliales¹⁵⁶. La liberación de la obstrucción permite la remodelación posterior de las nefronas restantes¹⁵⁷. Estos cambios tan pronunciados no deben ser tan patentes en nuestros pacientes puesto que en la mayoría de los casos de estenosis pieloureteral de la infancia, la obstrucción suele ser incompleta.

En 1994, Carr et al. estudiaron 40 niños con OUPU (n= 30) o megauréter obstructivo primario (n= 10). Se obtuvo orina de la vejiga en todos los casos y de la pelvis renal o uréter en 30 pacientes durante el proceso quirúrgico. Los niveles de NAG urinario en la pelvis renal y uréter fueron consistentemente más elevados que los niveles cuantificados en la orina de la vejiga. En pacientes con OUPU, los niveles de NAG fueron siete veces más altos de lo normal. Los niveles medios de NAG en la vejiga en pacientes con OUPU fueron, no obstante, más elevados que los correspondientes a los controles¹⁵⁸.

Taha et al. compararon la concentración urinaria de NAG de 35 niños con OUPU tratados con pieloplastia con los de 15 niños con riñones dilatados no obstruidos que fueron tratados de forma conservadora. El tiempo de seguimiento fue de 15 meses. Un valor

de corte de 7,8 U/g del cociente NAG/creatinina mostró una sensibilidad del 97,1% y una especificidad del 80% para la obstrucción de la vía urinaria¹⁵⁹.

Shokeir y Taha sugirieron que la NAG, la fosfatasa alcalina y la γ -GT son biomarcadores no invasivos que podrían usarse para el seguimiento a largo plazo de niños con estrechamiento de la unión ureteropélvica bajo tratamiento conservador, para determinar aquellos que podrían desarrollar obstrucción¹⁶⁰. Este concepto de utilizar marcadores bioquímicos en el seguimiento de los pacientes con estrechamiento de la unión ureteropélvica bajo tratamiento conservador (renograma con patrón indeterminado), lo utiliza nuestro Grupo desde hace años en relación con las pruebas de función renal básicas, especialmente la capacidad de concentración urinaria¹⁶¹⁻¹⁶². A la inversa, hemos demostrado que la NAG se normaliza cuando desaparece la hiperpresión en la vía urinaria⁷⁹.

Los parámetros morfológicos recogidos han mostrado una escasa relación con los funcionales. A nivel general, no se observaron diferencias en los porcentajes de eliminación del isótopo de los riñones sanos y obstruidos antes y después de la intervención quirúrgica (tabla XVII). El valor z del diámetro longitudinal del riñón sano no mostró diferencias entre el correspondiente al diagnóstico y el del final del periodo evolutivo. En cambio, el valor z del diámetro longitudinal del riñón obstruido se redujo con diferencias estadísticamente significativas (tabla XX).

No se observó relación entre el porcentaje de captación en el renograma y la capacidad de concentración renal tanto al diagnóstico (tabla XI) como en el periodo post quirúrgico inmediato (tabla XV). Como ya se ha comentado, el diámetro longitudinal del riñón sano al diagnóstico se correlacionó de forma negativa con el valor del cociente NAG/creatinina y de forma positiva con el de la osmolalidad urinaria máxima (tabla XII, figura 14). Como corolario de estas dos observaciones podemos sugerir que cuanto más parénquima renal sano existe menos repercusión negativa se observa en la función renal global. Así, al subdividir la muestra en función de que el valor de z-DLR del riñón sano fuera \geq o menor de 1, se observaron niveles de la osmolalidad urinaria máxima superiores en el primer subgrupo con significación estadística (tabla XIII). Estos últimos datos podrían tener relación con lo descrito por el Grupo de Chevalier. Estos autores

investigaron en animales de experimentación la respuesta del crecimiento renal a una operación de obstrucción completa o parcial variable. El peso renal contralateral aumentó solo siete después de la OUPU completa. El cociente riñón/peso corporal aumentó después de 14 días de una OUPU parcial de 0,3 mm. La tasa de crecimiento renal contralateral aumentó con la edad y con la severidad creciente de la OUPU. Los autores llegaron a la conclusión de que en respuesta a la obstrucción ureteral unilateral, el riñón contralateral sufre un crecimiento renal compensatorio, que aumenta en el desarrollo temprano. La tasa de crecimiento renal compensatorio depende de la gravedad y la duración de la obstrucción y tiene lugar a nivel de nefronas individuales¹⁶⁴. Años antes, el Grupo de Chevalier había demostrado que la OUPU en el neonato reduce la nefrogénesis, la maduración glomerular y la proliferación celular tubular en el riñón afecto. Esto, se acompaña de un crecimiento compensatorio proporcionalmente mayor del riñón opuesto intacto en el recién nacido¹⁶⁵. Los autores indicaron que el deterioro del crecimiento renal y la atrofia tubular podían deberse, al menos en parte, a la estimulación de la apoptosis tubular renal que, a su vez, podía ser el resultado de una combinación de varios factores, incluidos la pérdida de la polaridad de las células epiteliales, una reducción de la oncoproteína bcl-2 y del EGF y a una mayor expresión de la citocina fibrogénica, TGF- β ¹⁶⁵⁻¹⁶⁶.

El mismo Grupo en otro estudio experimental reveló que aunque el FGR se mantiene inicialmente después de la resolución de la obstrucción, existe una pérdida eventual importante de la función de los riñones post obstruidos y opuestos a largo plazo debido a un daño tubulointersticial y glomerular progresivos. Los autores recomendaron que a pesar de un FGR postoperatorio normal en la infancia, los niños sometidos a pieloplastia por OUPU deben ser controlados hasta la edad adulta¹⁶⁷.

Finalizamos esta discusión con los datos relativos a la predisposición de origen genético a formar cálculos renales y a la densitometría ósea en pacientes con OUPU. El cociente calcio/citrato que estaba elevado al diagnóstico en el 21% de los pacientes (tabla X), se incrementó al 43% al final del periodo de seguimiento (tabla XVIII). Con respecto a los valores cuantitativos de los parámetros de función renal estudiados en los tres momentos del estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas con

tendencia al incremento en los valores del cociente calcio/citrato y una tendencia a la reducción del cociente citrato/creatinina (tabla XIX).

La frecuencia de hipercalcemia fue de 16% al diagnóstico (tabla X), 14% después de la intervención quirúrgica (tabla XIV) y 27%, al final del periodo de seguimiento (tabla XVIII). La hipercalcemia idiopática es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han referido tasas de prevalencia variables en población sana, según los países, entre 0,6 y 12,5%. En España, las tasas de prevalencia descritas oscilan entre 3,8 y 7,8% ¹⁶⁸. En todo caso, en los tres momentos de nuestro estudio, la frecuencia de hipercalcemia fue más elevada que las referidas en población pediátrica control. No conocemos que se haya descrito la frecuencia en población similar de hipocitratemia o del cociente calcio/citrato elevado. En todo caso, y con respecto a este último cociente, la tasa de normalidad debe ser muy inferior al 43% detectado en nuestros pacientes al final del periodo de seguimiento.

Es llamativa la elevada frecuencia de datos positivos encontrados en nuestro trabajo relacionados con la litiasis renal, tanto en los pacientes como en sus familiares. En total, se observaron datos de litiasis o prelitiasis en 40/64 de pacientes con OUPU (62%).

Al estudiar la concentración de la primera orina del día correspondiente a los padres de los pacientes, en 16/23 familias (70%) se detectó la presencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos. Los antecedentes familiares de cólicos nefríticos en parientes de primera y segunda generaciones se encontraron en 29/47 familias (62%). Reclutando todos los datos familiares relacionados con la litiasis (antecedentes familiares de cálculos y presencia de anomalías metabólicas en los padres de los pacientes) se observaron datos positivos en 40 de las 47 familias estudiadas (85%).

Los niños con OUPU y antecedentes familiares de urolitiasis mostraron valores significativamente más elevados del cociente calcio/creatinina en relación con aquellos sin esos antecedentes (tabla XXI).

En fin, juntando los datos de los niños y de sus familias, se observó alguna relación con la litiasis en 53 de las 65 familias (81%). Estos datos denotan que los pacientes con OUPU son propensos a formar cálculos renales independientemente del momento evolutivo en el que se encuentren, es decir, independientemente de que sean portadores o no de obstrucción en la vía urinaria.

La asociación entre la urolitiasis y las malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) se describió en niños y adultos desde los años 20^{169,170}, teorizándose que la susceptibilidad a la litiasis podría ser resultado de la estasis urinaria¹⁷¹, de una reducción en el flujo urinario¹⁷² o de haber padecido infecciones del tracto urinario; *Proteus* fue el microorganismo más frecuentemente involucrado^{173,174}. De modo general, suele asumirse que la estasis urinaria desempeña un papel importante en la patogénesis de la nefrolitiasis asociada a la anatomía renal alterada debido al retraso en el lavado de los cristales y al riesgo de infecciones del tracto urinario.

La frecuencia de anomalías genitourinarias en niños con urolitiasis comunicada en la literatura oscila entre el 19% y el 30%^{175,176}. Sin embargo, sigue sin conocerse con exactitud la relación patogénica entre la urolitiasis y las CAKUT.

Se ha descrito que la incidencia de urolitiasis en pacientes con OUPU es de 16-45%¹⁷⁷, con un riesgo 70 veces mayor de desarrollar cálculos renales¹⁷⁸. Husmann et al. informaron que el 76% de los pacientes con OUPU y cálculos renales simultáneos sin estruvita eran portadores de una anomalía metabólica identificable¹⁷⁹. La hipercalciuria ha sido la alteración metabólica descrita con más frecuencia en pacientes con OUPU^{178,179}, aunque también se han encontrado otras, como hipocitraturia o hiperoxaluria^{177,180}. Ninguno de estos trabajos¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ menciona el origen de la hipercalciuria y de las otras alteraciones metabólicas causantes de cálculos presentes en pacientes con OUPU.

Nuestro Grupo realizó un estudio que se llevó a cabo para determinar si los niños con OUPU tienen una mayor prevalencia de hipercalciuria y si sus familiares son portadores de hipercalciuria y/o han padecido cólicos nefríticos¹⁸¹. Se encontró hipercalciuria en 17/27 de los niños (63%); 15 de ellos (88%) tenían antecedentes familiares de urolitiasis. Con respecto a los 10 niños sin hipercalciuria, siete de ellos (70%) tenían antecedentes familiares de urolitiasis. Las prevalencias de ambos, urolitiasis e hipercalciuria, no fueron influenciadas por el sexo. La hipercalciuria se heredó, aparentemente, como un rasgo autosómico dominante. En concordancia con los datos anteriormente publicados por otros autores^{178,179}, nuestros resultados mostraron que la prevalencia de hipercalciuria es mayor en pacientes pediátricos con OUPU que en la población general. Asimismo, la

prevalencia de urolitiasis en las familias de estos niños también es mayor que en la población general¹⁸¹.

En resumen, nuestros resultados previos¹⁸¹ y los del presente trabajo están de acuerdo con la información previa publicada en anteriores trabajos¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ que sugieren que aunque la infección o la estasis han sido identificados desde hace tiempo como factores causales, la urolitiasis en niños con OUPU debe tener, además, un origen metabólico. Estos hallazgos apuntan, por otra parte, a la existencia de un nexo común entre estas dos condiciones heredables, a saber, OUPU y la hipercalciuria/urolitiasis.

En los trabajos previos sobre el tema no se notificó ningún comentario acerca de la posible etiología de la hipercalciuria en pacientes con OUPU. Nuestros resultados sugieren que en niños con OUPU esta anomalía metabólica es de origen genético y, por tanto, heredable. Además, nuestros datos respaldan la idea de que los adultos con hipercalciuria (ya sea sintomática o no) o urolitiasis, tienen un mayor riesgo de concebir niños afectados tanto de hipercalciuria como de OUPU (en realidad, cualquier otra malformación CAKUT, como podrá leerse a continuación).

En 2003, Nuestro Grupo publicó que la prevalencia de hipercalciuria era mayor en pacientes pediátricos con RVU que en la población general y que la urolitiasis en pacientes con RVU debía tener un origen metabólico. Además, se propuso que la hipercalciuria se heredaba como un rasgo autosómico dominante, aunque con una mayor probabilidad de ser heredada de la madre¹⁸². Posteriormente, Madani et al. confirmaron que la frecuencia de hipercalciuria es mayor en pacientes pediátricos con RVU que en niños sanos, aunque los familiares no fueron estudiados¹⁸³.

Posteriormente, obtuvimos resultados similares a los observados en los casos de OUPU y RVU, en niños diagnosticados de agenesia renal unilateral¹⁸⁴, quistes renales simples^{185,186} e, incluso, en casos de ectasia renal simple neonatal¹⁸⁷. Es importante resaltar que estas tres últimas anomalías morfológicas asintomáticas y sin importancia clínica se comportan como otras malformaciones potencialmente más nocivas, en términos de su asociación con la urolitiasis genética.

Es importante recordar que se ha descrito la existencia de hipercalciuria en otras malformaciones CAKUT como el riñón en herradura¹⁸⁸. También, es interesante hacer

hincapié que en pacientes con una anomalía en el desarrollo glomerular, la nefropatía de la membrana basal delgada, también se ha descrito hiper calciuria, hiperuricosuria y nefrolitiasis¹⁸⁹. Incluso, la nefropatía de la membrana basal delgada puede asociarse con quistes renales simples¹⁹⁰.

Como se ha mencionado más arriba, durante muchos años en la literatura médica se ha indicado que el mecanismo fisiopatológico de la formación de cálculos en niños y adultos con CAKUT eran la estasis y la infección urinarias. Los mecanismos son necesariamente más complejos.

Creemos que las anomalías del desarrollo renal y la predisposición genética a formar cálculos renales tienen una conexión genética que debe descubrirse en los próximos años. En ratas genéticas hiper calciúricas formadoras de cálculos, se ha informado un aumento en el número de receptores de vitamina D (VDR) tanto en el intestino¹⁹¹ como en el hueso¹⁹². Favus et al. demostraron en humanos que los monocitos periféricos de pacientes con hiper calciuria idiopática tienen un incremento en el número de receptores de la vitamina D¹⁹³. Por lo tanto, un aumento en la capacidad funcional del complejo calcitriol-VDR es la causa más probable de hiper calciuria idiopática^{168,194}. ¿De alguna manera la vitamina D está involucrada en el desarrollo intrauterino del riñón? En 2001, Wagner et al. demostraron que el producto del gen WT1 activa transcripcionalmente la expresión de VDR en células de riñón embrionario humano¹⁹⁵. La expresión del gen WT1 es crítica para el desarrollo genitourinario. La interrupción homocigota de este gen en ratones origina agenesia de los riñones, probablemente como resultado de una pérdida de células blastemales metanefricas¹⁹⁶. En humanos, las mutaciones en el gen WT1, así como el síndrome de Denys-Drash, originan agenesia renal^{197,198}. En su artículo, Wagner et al. insinuaba un papel del sistema endocrino de vitamina D en la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células renales durante el desarrollo, ya que la regulación positiva de VDR por el factor de transcripción WT1 puede mediar la apoptosis de las células embrionarias renales en respuesta a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁹⁵. ¿Es este el hilo de Ariadne que nos ayudará a resolver el laberinto de la asociación entre los cálculos renales y las anomalías CAKUT?

Permítaseme realizar algunos comentarios finales complementarios sobre las bases genéticas de la OUPU. Varias comunicaciones de hidronefrosis familiar secundaria a

OUPU sugieren una anomalía genética, al menos en algunos casos^{199,200}. En 1979, Sengar et al., a partir de los datos obtenidos en una familia con OUPU y cuatro con VUR, describieron que estas CAKUT podrían estar relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad [antígeno leucocitario humano (HLA)] ubicado en el sexto par de los cromosomas humanos²⁰¹. Estudios de los antígenos HLA clase I y clase II (HLA-DR) realizados en cuatro familias con OUPU no lograron mostrar una estrecha vinculación con el marcadores del cromosoma 6 en dos de las familias, pero eran consistentes con una herencia genética en las otros dos²⁰². Un análisis de ligamiento realizado en cinco familias con OUPU hereditaria mostró la existencia de un locus 6p ligado a la hidronefrosis hereditaria²⁰³, aunque otros autores no han encontrado vinculación con el HLA²⁰⁴. Sin embargo, es interesante señalar que otras anomalías urinarias como el RVU, también se han relacionado con el sistema HLA²⁰⁴. Estudios previos han sugerido una relación entre RVU y los marcadores HLA A9, B8²⁰⁵ y AW19 + 29²⁰⁶.

Además, se han asociado otras alteraciones genéticas con malformaciones CAKUT como RVU y OUPU. Así, pacientes con mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción PAX2 son portadores de anomalías renales y RVU, mientras que los ratones KO del receptor de angiotensina tipo 2 tienen una alta prevalencia de anomalías estructurales del tracto genitourinario, incluyendo RVU, megauréter obstructivo y OUPU²⁰⁷.

Como se indicó en la Introducción, la hipótesis de que la OUPU se produce por una alteración de la contractilidad de la unión pieloureteral debida a una displasia y alteración de la musculatura es la que se acepta prioritariamente en la actualidad^{11,15}. La unión pieloureteral estenótica muestra una expresión significativamente incrementada de isoformas de miosina 1 y 2 del músculo liso¹⁵, así como una expresión alterada de isoformas de integrina (receptor de señalización transmembrana), en comparación con las muestras de control²⁰⁸. La expresión preferencial de integrinas inmaduras en la unión pieloureteral estenótica puede indicar un retraso en el desarrollo de las células musculares lisas, que potencialmente contribuyen a su función alterada y a un incremento de la apoptosis en la OUPU²⁰⁸. Apoyando una causa miogénica de la OUPU, los modelos de ratones transgénicos dirigidos a la diferenciación del músculo liso

generan un fenotipo de una unión pieloureteral estenótica con hidronefrosis secundaria a una obstrucción funcional²⁰⁹⁻²¹¹.

Para terminar, pocos comentarios se pueden hacer con respecto a los resultados obtenidos en la densitometría ósea, dada la escasez de la muestra (tabla XXII). El contenido mineral óseo se intentó estudiar porque en la literatura está reconocida la asociación de hipercalciuria idiopática con la presencia de osteopenia. Se ha publicado que la frecuencia de osteopenia en niños con hipercalciuria idiopática oscila entre 30%²¹² y 37%²¹³ - 38%²¹⁴. Es notorio resaltar que solo el 20% de los pacientes con OUPU mostró un valor de z-DMO menor de -1 y ninguno tenía valores de z-DMO menores de -2. Nuevos estudios más amplios son necesarios para establecer la frecuencia de osteopenia en niños con OUPU.

CONCLUSIONES

1. Al diagnóstico de OUPU, el defecto en la capacidad de concentración fue la alteración más frecuente, con un porcentaje superior al de la alteración en el FGR y al defecto de captación en el renograma.

2. El defecto en la capacidad de concentración se redujo desde 64% al diagnóstico hasta 53% después de la intervención y hasta 14% al final del periodo de seguimiento. Desde un punto de vista cuantitativo, las diferencias en la osmolalidad urinaria máxima en los tres periodos estudiados, fueron estadísticamente diferentes. Al diagnóstico, se comprobó una correlación de la osmolalidad urinaria máxima con los cocientes urinarios albúmina/creatinina y NAG/creatinina y con el diámetro longitudinal del riñón sano.

3. El 32% de los lactantes menores de un año tenían al diagnóstico los niveles de creatinina elevados y el 5% de los mayores de un año, mostraron el FGRe incrementado. El FGRe estaba elevado al final del seguimiento solo en el 2% de los casos.

4. La albuminuria estuvo incrementada en los tres periodos de estudio en un porcentaje que osciló entre el 12 y el 17% de los casos. Al comparar los valores correspondientes a los tres periodos, se observó un descenso significativo del cociente albúmina/creatinina.

5. La eliminación urinaria de NAG estuvo incrementada entre el 7 y el 14% de los casos, cifras que corresponden al momento del diagnóstico y al post operatorio reciente, respectivamente.

6. El valor z del diámetro longitudinal del riñón sano no mostró diferencias entre el correspondiente al diagnóstico y el del final del periodo evolutivo. En cambio, el valor z del diámetro longitudinal del riñón obstruido se redujo con diferencias estadísticamente significativas.

7. La predisposición a formar cálculos renales en pacientes con OUPU es muy elevada independientemente del momento evolutivo en el que se encuentren, es decir, independientemente de que hayan sido intervenidos o no quirúrgicamente. El cociente

calcio/citrato que estaba elevado al diagnóstico en el 21% de los pacientes, se incrementó al 43% al final del periodo de seguimiento. La frecuencia de hipercalcemia fue de 16% al diagnóstico, de 14% después de la intervención quirúrgica y de 27%, al final del periodo de seguimiento.

8. La predisposición a formar cálculos renales en paciente con OUPU es probable que sea de origen genético. Al estudiar la concentración de la primera orina del día correspondiente a los padres de los pacientes, en 16/23 familias (70%) se detectó la presencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos. Los antecedentes familiares de cólicos nefríticos en parientes de primera y segunda generaciones se observaron en 29/47 familias (62%). Reclutando todos los datos familiares relacionados con la litiasis (antecedentes familiares de cálculos y presencia de anomalías metabólicas en los padres de los pacientes) se observaron datos positivos en 40 de las 47 familias estudiadas (85%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jewett HJ. Stenosis of the ureteropelvic juncture: congenital and acquired. *J Urol* 1940; 44:247-258
2. Shafik A, Al-Sherif AM. Ureteropelvic junction: a study of its anatomical structure and function. Ureteropelvic junction sphincter? *Eur Urol* 1999; 36:150-156
3. Foote JW, Blennerhassett JB, Wiglesworth FW, Mackinnon KJ. Observations on the ureteropelvic junction. *J Urol* 1970; 104:252-257
4. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part I. The normal human ureter. *J Urol* 1976; 116:718-724
5. Kaneto H, Orikasa S, Chiba T, Takahashi T. Three-D muscular arrangement at the ureteropelvic junction and its changes in congenital hydronephrosis: a stereomorphometric study. *J Urol* 1991; 146:909-914
6. Sampaio FJ. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am* 1998; 25:251-258
7. Nemeth L, O'Briain DS, Puri P. Demonstration of neuronal networks in the human upper urinary tract using confocal laser scanning microscopy. *J Urol* 2001; 166:255-258
8. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol* 2006; 576:695-705
9. Ahmadi O, Nicholson ML, Gould ML, Mitchell A, Stringer MD. Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:277-285
10. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003; 170:2420-2422.
11. Wang Y, Puri P, Hassan J. Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1995; 154:679-683

12. Murnaghan GF. The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. *Br J Urol* 1958; 30:321-324
13. Notley RG. Electron microscopy of the upper ureter and the pelviureteric junction. *Br J Urol* 1968; 40:37-52
14. Hanna JK. Antenatal hydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction: The case of early intervention. *Urology* 2000; 55:612-615
15. Hosgor M, Karacaa I, Ulukus C, Ozerb E, Ozkarac E, Samd B, Ucana B, Kurtulusa S, Karkinera A, Temira G. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1632-1636
16. Bengoechea EG, Anítua MS, Pérez Casas A. Estudio microscópico y macroscópico de la inervación del uréter humano. *Arch Esp Morf* 1967; 21:663
17. English PJ, Testa HJ, Gosling JA. Idiopathic hydronephrosis in childhood. A comparison between diuresis renography and upper urinary tract morphology. *Br J Urol* 1982; 54:603-607
18. Prișcă RA, Loghin A, Gozar H, Moldovan C, Moso T, Derzsi Z et al. Morphological aspects and distribution of interstitial cells of Cajal in the human upper urinary tract. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30:100-104
19. Vargas Cruz V, García Ceballos A, Ruiz Hierro C, Moreno Rodríguez M, Escassi Gil A, Garrido Pérez J et al. Alteraciones estructurales del músculo liso y de la expresión de EGFR y C-kit en la estenosis pieloureteral congénita. Relación con su patogénesis. *Cir Pediatr* 2010; 23:82-87
20. Belman AB, Kropp KF, Simon NM. Renal pressor hypertension secondary to unilateral hydronephrosis. *N Engl J Med* 1968; 278:1133
21. Gordon I, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1175-1188
22. Koff SA, Whitaker RH. Recientes avances en el diagnóstico de la obstrucción de vías urinarias altas. En: *Urología Pediátrica*. Whitaker RH, Woodard JR, eds. Barcelona: JIMS 1987, pp. 177-191

23. Roca I. Exploraciones isotópicas. En: Urología Pediátrica. Garat JM, Gosálbez R eds. Barcelona: Salvat 1987, pp. 77-89
24. Audry G, Belas M, Grapin C, Bruezière J, Gruner M. Les syndromes de la jonction pyélo- urétérale de diagnostic anténatal. Chir Pédiatr 1988; 29:165-169.
25. Culp OS, DeWeerd JH. A pelvic flap operation for certain types of ureteropelvic obstruction; preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1951; 26:483-488
26. Foley FEB. New plastic operation for stricture at the ureteropelvic junction. J Urol 1937; 38:643-645
27. Davis DM. Intubated ureterotomy: a new operation for ureteral and ureteropelvic stricture. Surg Gynecol Obstet 1943; 76:513-519
28. Haouas N, Youssef A, Sahraoui W, Thabet I, Ben Sorba N, Jaidane M et al. Ureterocalicostomy: indications and results based on a series of 16 patients. Prog Urol 2005; 15:641-645
29. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. Br J Urol 1949; 21:209-214
30. Chenven ES, McGinnis D, Strup SE. The 3-port laparoscopic pyeloplasty. J Urol 2004; 171:1050-1053
31. García-Aparicio L, Blazquez-Gomez E, Martin O, Manzanares A, García-Smith N, Bejarano M et al. Anderson-Hynes pyeloplasty in patients less than 12 months old. Is the laparoscopic approach safe and feasible? J Endourol 2014; 28:906-908
32. López M, Perez Etchepare E, Varlet F. Pieloplastia laparoscópica transperitoneal. En: Fetoneonatología quirúrgica. Buenos Aires: Ed. Journal 2018, pp.737-750
33. Parente Hernández A, Angulo Madero JM, Romero Ruiz R, Cañizo López A, Laín Fernández A, Vázquez Estévez J. Tratamiento endourológico de la estenosis pieloureteral congénita. Actas Urol Esp 2006; 30:933-938
34. Rivas S, Romero R, Angulo J, Sánchez-Paris O, Del Cañizo A, Parente A et al. Efectividad de la dilatación retrógrada con balón de alta presión de estenosis posquirúrgicas de la vía urinaria en la edad pediátrica. Cir Pediatr 2007;20:183-187
35. Hoppe F. Ueber die bildung des harns. Arch Pathol Anat 1859; 16:412-413

36. Dreser H. Ueber diurese und ihre beeinflussung durch pharmakologische mittel. Arch Exp Pathol Pharmacol 1892; 27:303-319
37. Richet G. The osmotic pressure of the urine--from Dutrochet to Korányi, a trans-European interdisciplinary epic. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:420-424
38. Winter J. Etudes sur la concentration des urines, ses limites. Arch Physiol 1896; 8:529-536
39. Richet G. Edema and uremia from 1827 to 1905: the first faltering steps of renal pathophysiology. Kidney Int 1993; 43:1385-1396
40. Sonkodi S. Hyposthenuria: Sándor Korányi's concept of renal insufficiency. Am J Nephrol 1999; 19:320-322
41. Puigvert A. Un médico hispano-cubano en "La Sorbonne": Dr. J. Albarrán. Med Clin 1960; 35:141-146
42. Albarrán J. Exploration des fonctions rénales. Étude medico-chirurgicale. Paris: Masson & Cie 1905
43. Ambard L, Papin E. Etude sur les concentrations urinaires. Arch Intern Physiol 1909; 8:437-490
44. Volhard F. En: Mohr and Staehelin's Handbuch der Inneren Medizin (vol III). Berlin 1918, p. 1197
45. Addis T, Schevky MC. A test for the capacity of the kidney to produce a urine of high specific gravity. Arch Int Med 1922; 30:559-562
46. Edelmann CM Jr, Barnett HL, Stark H, Boichis H, Soriano JR. A standardized test of renal concentrating capacity in children. Am J Dis Child 1967; 114:639-644
47. Motzfeldt K. Experimental studies on the relation of the pituitary body to renal function. J Exp Med 1917; 25:153-188
48. Gilman A, Goodman L. The secretory response of the posterior pituitary to the need for water conservation. J Physiol 1937; 90:113-124
49. Campistol Vila J. Prueba del agua-hipofisina para la exploración renal de la infancia. Rev Esp Pediatr 1951; 7:775-789

50. Bjerre-Christensen K. The pitressin test of renal concentrating capacity; a comparative evaluation of the Addis-Shevky and pitressin tests. *Acta Med Scand* 1952; 142:215-230
51. Vávra I, Machová A, Holecek V, Cort JH, Zaoral M, Sorm F. Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. *Lancet* 1968; 1:948-952
52. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49:654-659
53. Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 1972; 2:214-223
54. Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988; 263:15634-15642
55. Weinstein E, Manitius A, Epstein FH. The importance of aerobic metabolism in the renal concentrating process. *J Clin Invest* 1969; 8:1855-1861
56. Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev* 2007; 87:1083-1112
57. Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:168-178
58. García Medina A, García Nieto V, Muros de Fuentes M, Morera A. Incidencia del defecto de la capacidad de concentración en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985; 22:202
59. García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr* 2008; 97:96-99
60. García-Nieto VM, Afonso-Coderch M, García-Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI. Índices de calidad y eficiencia diagnóstica

- de varios marcadores de función renal para detectar la pérdida de parénquima en la edad pediátrica. *Nefrología* 2012; 32:486-493
61. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150
 62. García Nieto VM, Fortich F, Luis Yanes MI, Tripodi C, Arango Sancho P. Water renal management is altered more frequently than albuminuria in children in the G1 stage of the 2012 KDIGO Guideline. *Nefrología* 2015; 35:66-71
 63. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012; 82:445-453
 64. Alving AS, Van Slyke DD. The significance of concentration and dilution tests in Bright's disease. *J Clin Invest* 1934; 13:969-998
 65. Epstein FH. Disorders of renal concentrating ability. *Yale J Biol Med* 1966; 39:186-195
 66. Dock W. Some early observers of albuminuria. *Annals of Medical History* 1922; 4:287-290
 67. Coutarel P, Grimaldi A, Bosquet F, Bureau G, Thervet F. Which method of urine collection and expression of results for albuminuria when screening for incipient diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 1988; 11:371-372
 68. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1382-1386
 69. Løkkegaard N, Haupter I, Kristensen TB. Microalbuminuria in obesity. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26:275-278
 70. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:F85-93

71. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2:530-533
72. Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:21-25
73. Konda R, Kakizaki H, Nakai H, Hayashi Y, Hosokawa S, Kawaguchi S et al.; Reflux Nephrology Forum, Japanese Prospective Study Group. Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron* 2002; 92:812-816
74. Luis-Yanes MI, Martín-Conde L, Hernández-Sanjuán MI, Alberto-Alonso JR, Hernández-González MJ, Antón L et al. Albumin urinary excretion is preferently a hyperfiltration marker in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1700
75. Walker PG, Woollen JW, Heyworth R. Studies on glucosaminidase. 5. Kidney N-acetyl- β -glucosaminidase and N-acetyl- β -galactominidase. *Biochem J* 1961; 79:288-292
76. Robinson D, Price RG, Dance N. Rat-urine glycosidases and kidney damage. *Biochem J* 1967; 102:533-538
77. Naruse T, Hirokawa N, Oike S, Maekawa T. Clinical evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in patients receiving aminoglycoside and cephalosporin drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981; 31:313-329
78. Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J Urol* 1994; 151:442-445
79. Hernández-González MJ, González-Cerrato S, Álvarez-Martín N, Monge M, Luis-Yanes MI, Antón L et al. N-acetylglucosaminidase is a marker of high pressure at the urinary tract in vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1700–1701

80. García-Nieto V, García-Rodríguez VE, Luis-Yanes MI, Monge M, Arango-Sancho P, Garin EH. Renal tubular markers as screening tools for severe vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr* 2019; 178:525-531
81. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29:151-154
82. Yap C, Yap HK, Chio LF. Urine microalbumin/creatinine ratios in Singapore children. *The Singapore Paediatr Soc* 1991; 33:101-106
83. Caballo Roig N, Yep Chullen G, de la Torre E, Ruiz Jarabo C, Asensio Antón J, Sánchez Bayle M. Variación de la excreción de N-acetil-glucosaminidasa en el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 1991; 34:142-144
84. García Nieto V, Muros M, León C, Duque J, Oliva C, Duque R et al. Estudio de la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa y β_2 -microglobulina en la infancia. Trastorno de su excreción en la diabetes mellitus y en patología renal. *Nefrología* 1990; 10:393-399.
85. Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988; 8:224-230
86. So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:133-139.
87. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000; 20:510-526
88. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984; 143:25-31
89. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:403-413
90. Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, pp. 1065-1080

91. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997; 263:43-55
92. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009; 66:85-90
93. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637
94. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2107-2113
95. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 79:735-738
96. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:467-469
97. Rayer P. *Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire, étudiées en elles-mêmes et dans leurs rapports avec les maladies des uretères, de la vessie, de la prostate, de l'uhèthre, etc.* Paris: JB Baillière, 1840.
98. Hinostroza JA. *Reseña histórica de la urología (mundial y local). 6^{ta} parte.* *Rev Chil Urol* 2013; 78:87-90
99. Wildbolz H. *Hidronefrosis.* En: *Tratado de urología y de las enfermedades quirúrgicas de los órganos sexuales masculinos*, ed. esp. Barcelona: Ed. Pubul 1936, pp. 377-407
100. Albarran J. *Ejaculations urétérales intermittentes dans la rétention rénale.* *Ann Mal Org Gen Urin* 1903; 21:1268
101. Flotte TR. *Dietl syndrome: intermittent ureteropelvic junction obstruction as a cause of episodic abdominal pain.* *Pediatrics* 1988; 82:792-794
102. Johnson RA. *Renal function in experimental hydronephrosis.* *J Exp Med* 1918; 28:193-212

103. Selkurt EE. Effect of ureteral blockade on renal blood flow and urinary concentrating ability. *Am J Physiol* 1963; 205:286-292
104. Nilsson S, Aurell M, Bratt CG. Maximum urinary concentration ability in patients with idiopathic hydronephrosis. *Br J Urol* 1979; 51:432-436
105. Bratt CG, Aurell M, Jonsson O, Nilsson S. Long-term followup of maximum concentrating ability and glomerular filtration rate in adult obstructed kidneys after pyeloplasty. *J Urol* 1988; 140:273-276
106. Kekomäki M, Reunanen M, Vilkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative followup of obstructed kidneys in infancy and childhood. *J Urol* 1982; 128:981-983
107. Samuelson U, Granerus G, Bjures J, Hagberg S, Hjälmås K. Renal function in idiopathic hydronephrosis in children. Follow-up after conservative and surgical treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18:135-141
108. Uehling DT. Effect of vesicoureteral reflux on concentrating ability. *J Urol* 1971; 106:947-950
109. Walker D, Richard G, Dobson D, Finlayson B. Maximum urine concentration. Early means of identifying patients with reflux who may require surgery. *Urology* 1973; 1:343-346
110. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Iravani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J. Urol* 1983; 129:784-786
111. Kekomäki M, Walker RD. Fractional excretion of magnesium and renal concentrating capacity in refluxing renal units. *J Urol* 1983; 140:1095-1096
112. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999; 162:1090-1095
113. Ibáñez A, Luis Yanes MI, Rodrigo MD, Monge M, Jarque A, García-Nieto V. Determination of three markers of renal function at the beginning and at the end of the period of follow-up in children diagnosed with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1384

114. Bratt CG, Aurell M, Jonsson O, Nilsson S. Influence of intrapelvic pressure on excretion of sodium from human hydronephrotic kidneys. *Eur Urol* 1986; 12:334-339
115. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer. Altered expression of major renal Na transporters in rats with unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003; 284:F155-166
116. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkiaer J. Altered expression of major renal Na transporters in rats with bilateral ureteral obstruction and release of obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:F889-901
117. Shi Y, Li C, Thomsen K, Jørgensen TM, Knepper MA, Nielsen S et al. Neonatal ureteral obstruction alters expression of renal sodium transporters and aquaporin water channels. *Kidney Int* 2004; 66:203-215
118. Li C, Klein JD, Wang W, Knepper MA, Nielsen S, Sands JM et al. Altered expression of urea transporters in response to ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F1154-1162
119. Frøkiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 270:F657-668
120. Frøkiaer J, Christensen BM, Marples D, Djurhuus JC, Jensen UB, Knepper MA et al. Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol*. 1997; 273:F213–223.
121. Li C, Wang W, Kwon TH, Isikay L, Wen JG, Marples D et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281:F163-171
122. Wang G, Yuan W, Kwon TH, Li Z, Wen J, Topcu SO et al. Age-related changes in expression in renal AQPs in response to congenital, partial, unilateral ureteral obstruction in rats. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:83-94.
123. Jensen AM, Bae EH, Fenton RA, Norregaard R, Nielsen S, Kim SW et al. Angiotensin II regulates V2 receptor and pAQP2 during ureteral obstruction. *Am J Physiol Ren Physiol* 2009; 296:F127-134

124. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer S et al. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006; 69:137-143
125. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Formation of atubular glomeruli in the developing kidney following chronic urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1381-1385
126. Forbes MS, Thornhill BA, Galarreta CI, Minor JJ, Gordon KA, Chevalier RL. Chronic unilateral ureteral obstruction in the neonatal mouse delays maturation of both kidneys and leads to late formation of atubular glomeruli. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305:F1736-1746
127. Wen JG, Li ZZ, Zhang H, Wang Y, Wang G, Wang Q et al. Expression of renal aquaporins is down-regulated in children with congenital hydronephrosis. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43:486-493
128. Li ZZ, Xing L, Zhao ZZ, Li JS, Xue R, Chandra A et al. Decrease of renal aquaporins 1-4 is associated with renal function impairment in pediatric congenital hydronephrosis. *World J Pediatr* 2012; 8:335-341
129. Li ZZ, Wang ZM, Xing L, Zhang H, Wen JG. Correlation of renal AQP1-4 protein expression with renal parenchyma thickness and glomerular filtration rate in children with congenital hydronephrosis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13:878-782
130. Boubaker A, Prior JO, Meyrat B, Bischof Delaloye A, McAleer IM, Frey P. Unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: long-term followup after unilateral pyeloplasty. *J Urol* 2003; 170:575-579
131. Boubaker A, Meyrat B, Frey P, Bischof Delaloye A. Unilateral urinary flow impairment at the pelviureteral junction: outcome of renal function with respect to therapeutic strategy. *Urology* 2003; 61:1224-1229
132. Chevalier RL. Chronic partial ureteral obstruction and the developing kidney. *Pediatr Radiol* 2008; 38:S35-40
133. Manucha W. Biochemical-molecular markers in unilateral ureteral obstruction. *Biocell* 2007; 31:1-12

134. Holden D, George NJ, Rickards D, Barnard RJ, O'Reilly PH. Renal pelvic pressures in human chronic obstructive uropathy. *Br J Urol* 1984; 56:565-570
135. Chevalier RL. Chronic partial ureteral obstruction in the neonatal guinea-pig. II. Pressure-gradients affecting glomerular filtration rate. *Pediatr Res* 1984; 18:1271-1277
136. Jackson L, Woodward M, Coward RJ. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:553-571
137. Klein J, González J, Miravete M, Caubet C, Chaaya R, Decramer S et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int J Exp Pathol* 2011; 92:168-192
138. Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol* 1975; 13:246-251
139. el-Dahr SS, Gomez RA, Gray MS, Peach MJ, Carey RM, Chevalier RL. In situ localization of renin and its mRNA in neonatal ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1990; 258:F854-862
140. Kinn AC. Ureteropelvic junction obstruction: long-term followup of adults with and without surgical treatment. *J Urol* 2000; 164:652-656
141. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd El-Aziz Ael A, Farahat SE. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. *J Urol* 2007; 178:640-646
142. Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Debek W, Filonowicz R, Michaluk-Skutnik J. Urinary angiotensinogen as a novel marker of obstructive nephropathy in children. *Acta Paediatr* 2013; 102:e429-433
143. Madsen MG, Norregaard R, Palmfeldt J, Olsen LH, Frokiaer J, Jorgensen TM. Urinary NGAL, cystatin C, beta2-microglobulin, and osteopontin significance in hydronephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:2099-2106
144. Atar A, Oktar T, Kucukgergin C, Kalelioglu I, Seckin S, Ander H et al. The roles of serum and urinary carbohydrate antigen 19-9 in the management of patients with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2015; 11:e1-5

145. Madsen MG, Norregaard R, Palmfeldt J, Olsen LH, Frokiaer J, Jorgensen TM. Epidermal growth factor and monocyte chemotactic peptide-1: potential biomarkers of urinary tract obstruction in children with hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2013; 9:838-845
146. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd El-Aziz Ael A, Farahat SE. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-beta and epidermal growth factor. *BJU Int* 2007; 99:899-903
147. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd el-Aziz Ael-A, Farahat SE. Diagnosis of ureteropelvic junction obstruction in children: role of endothelin-1 in voided urine. *Urology* 2007; 69:560-564
148. Li Z, Liu X, Liu S, Gu C, Tian F, Wen J. Urinary heme oxygenase-1 in children with congenital hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *Biomarkers* 2012; 17:471-476
149. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:579-586
150. Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Debek W, Waszkiewicz-Stojda M. Urinary cytokine profiles in unilateral congenital hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2017; 27:2107-2113
151. Cost NG, Noh PH, Devarajan P, Ivancic V, Reddy PP, Minevich E et al. Urinary NGAL levels correlate with differential renal function in patients with ureteropelvic junction obstruction undergoing pyeloplasty. *J Urol* 2013; 190 (Suppl 4):1462-1467
152. Almodhen F, Loutochin O, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny M. The role of bladder urine transforming growth factor beta1 concentrations in diagnosis and management of unilateral prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2009; 182:292-298
153. Konda R, Orikasa S, Sakai K, Kuji S, Ota S, Kaneda T et al. [Evaluation of renal function and prediction of renal functional recovery in children with unilateral hydronephrosis using renal pelvic urine]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1992; 83:1815-1822.

154. Deng GY, Sun JJ, Wang P, Mo JC. Renal parenchymal thickness and urinary protein levels in patients with ureteropelvic junction obstruction after nephrostomy placement. *Int J Urol* 2010; 17:250-253
155. Kamdar C, Chou SY, Mooppan UM, Kim H, Gulmi FA. Atorvastatin protects renal function in the rat with acute unilateral ureteral obstruction. *Urology* 2010; 75:853-857
156. Forbes MS, Thornhill BA, Minor JJ, Gordon KA, Galarreta CI, Chevalier RL. Fight-or-flight: murine unilateral ureteral obstruction causes extensive proximal tubular degeneration, collecting duct dilatation, and minimal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303:F120-129
157. Chevalier RL, Forbes MS, Galarreta CI, Thornhill BA. Responses of proximal tubular cells to injury in congenital renal disease: fight or flight. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:537-541
158. Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J Urol* 1994; 151:442-445
159. Taha MA, Shokeir AA, Osman HG, Abd El-Aziz Ael A, Farahat SE. Obstructed versus dilated nonobstructed kidneys in children with congenital ureteropelvic junction narrowing: role of urinary tubular enzymes. *J Urol* 2007; 178:640-646
160. Shokeir AA, Taha MA. Role of urinary tubular enzymes in evaluation of children with ureteropelvic junction narrowing under conservative management. *Urology* 2009; 73:1016-1020
161. García Medina A, García Nieto V, Rodríguez Hernández JJ, Morales Elipe V, Vázquez Castro M. Utilidad de la prueba de concentración con DDAVP en los períodos de recién nacido y lactante. *An Esp Pediatr* 1983; 18:349-350
162. García Nieto V, González Cerrato S, García Rodríguez VE, Mesa Medina O, Hernández González MJ, Monge Zamorano M et al. ¿Debe realizarse una cistografía a todos los lactantes con dilatación leve y moderada de las vías urinarias? Las pruebas de función renal pueden ayudar a responder esta pregunta. *Nefrología* 2011;31:192-198

163. García Nieto VM, Monge Zamorano M, Perez-Etchepare E, García Rodríguez V, Tejera-Carreño P, Luis Yanes MI et al. Utilidad de las pruebas básicas de función renal en el manejo de la hidronefrosis. *Cir Pediatr* 2020; 33 (en prensa)
164. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:368-375
165. Chevalier RL. Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1098-1105
166. Chevalier RL. Pathophysiology of obstructive nephropathy in the newborn. *Semin Nephrol* 1998; 18:585-593
167. Chevalier RL, Thornhill BA, Chang AY. Unilateral ureteral obstruction in neonatal rats leads to renal insufficiency in adulthood. *Kidney Int* 2000; 58:1987-1995
168. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Pérez Suarez G, Moraleda Mesa T. La hipercalciuria idiopática revisada. ¿Anomalía metabólica o enfermedad? *Nefrología* 2019; 39:592-602
169. Mayo CH. Stone in the kidney. En: *Collected papers of The Mayo Clinic*. Mellish MH, ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1920, pp. 268-275
170. Ramchandani P, Pollack HM. Radiologic evaluation of patients with urolithiasis. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996, pp. 369-435
171. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34:102-107
172. Jungers P, Daudon M. Formas especiales de litiasis urinaria. En: *Litiasis urinaria*. Caralps A, Rapado A, Saladié JM, Pérez-Castro Ellendt E, eds. Barcelona: Doyma 1991, pp. 89-99
173. Griffith DP. Infection-induced renal calculi. *Kidney Int* 1982; 21:422-430
174. Holmgren K. Urinary calculi and urinary tract infection. A clinical and microbiological study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1986; 98:1-71

175. Noe HN, Stapleton FB, Kerkins GR, Roy III S. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983; 129:1166-1168
176. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-248
177. Matin SF, Stroom SB. Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. *J Urol* 2000; 163:1676-1678
178. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 1996; 156:741-743
179. Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long-term followup. *J Urol* 1995; 153:1399-1402
180. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Ergen A, Kendi S. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *Urology* 2001; 57:542-545
181. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, Lopez-Mendez M, Garcia-Rodriguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:144-148
182. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:507-511
183. Madani A, Kermani N, Ataei N, Esfahani ST, Hajizadeh N, Khazaeipour Z et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:95-99
184. García Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subías J, Alarcón Alacio MT, González Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE et al. Agenesia renal unilateral. Nuevos argumentos acerca de la relación genética entre la urolitiasis y las malformaciones renales. *An Pediatr (Barc)* 2016; 85:240-246
185. Garcia-Nieto V, Dublan Garcia K, Luis Yanes MI. Are simple renal cysts another manifestation of prelithiasis in infancy? *Nefrologia* 2010; 30: 337-341

186. Garcia-Nieto V, Negrete-Pedraza F, López-García M, Luis-Yanes MI. Are simple renal cysts in childhood associated with kidney stones? *Nephro-Urol Mon* 2012; 4: 596-598
187. García-Nieto VM, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI, García-Rodríguez VE, Armas-Rodríguez A, Abreu-Yanes I. Does neonatal renal ectasia is a sign of genetic predisposition to suffer from kidney stone in adults? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1852
188. Raj GV, Auge BK, Assimios D, Preminger GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol* 2004; 18:157-161
189. Praga M, Martínez MA, Andrés A, Alegre R, Vara J, Morales E et al. Association of thin basement membrane nephropathy with hypercalciuria, hyperuricosuria and nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54:915-920
190. Sevillano Prieto AM, Molina Gómez M, Gutiérrez Martínez E, Morales Ruiz E, González Monte E, Mérida Herrero E et al. Quistes renales en pacientes con enfermedad de la membrana basal fina con proteinuria/deterioro de la función renal. *Nefrología* 2013; 33 (Supl 2):4
191. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993; 91:661–667
192. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol* 1996; 271:C130–C135
193. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943
194. Frick KK, Asplin JR, Favus MJ, Culbertson C, Krieger NS, Bushinsky DA. Increased biological response to 1,25(OH)₂D₃ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F718-F726
195. Wagner KD, Wagner N, Sukhatme VP, Scholz H. Activation of vitamin D receptor by the Wilms' tumor gene product mediates apoptosis of renal cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1188-1196

196. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74:679-691
197. Loo CK, Pereira TN, Ramm GA. Abnormal WT1 expression in human fetuses with bilateral renal agenesis and cardiac malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94:116-122
198. Loo CK, Algar EM, Payton DJ, Perry-Keene J, Pereira TN, Ramm GA. Possible role of WT1 in a human fetus with evolving bronchial atresia, pulmonary malformation and renal agenesis. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15:39-44
199. Cohen B, Goldman SM, Kopilnick M, Khurana AV, Salik JO. Ureteropelvic junction obstruction: its occurrence in 3 members of a single family. *J Urol* 1978; 120:361-364
200. Buscemi M, Shanske A, Mallet E, Ozoktay S, Hanna MK. Dominantly inherited ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1985; 26:568-571
201. Sengar DP, Rashid A, Wolfish NM. Familial urinary tract anomalies: association with the major histocompatibility complex in man. *J Urol* 1979; 121:194-197
202. Santava A, Utikalova A, Bartova A, Drabek J, Santavy J, Scheinar J. Familial hydronephrosis unlinked to the HLA complex. *Am J Med Genet* 1997; 70:118-120
203. Izquierdo L, Porteous M, Paramo PG, Connor JM. Evidence for genetic heterogeneity in hereditary hydronephrosis caused by pelvi-ureteric junction obstruction, with one locus assigned to chromosome 6p. *Hum Genet* 1992; 89:557-560
204. Mackintosh P, Almarhoos G, Heath DA. HLA linkage with familial vesicoureteral reflux and familial pelvi-ureteric junction obstruction. *Tissue Antigens* 1989; 34:185-189
205. Parsons V, Munson KW, Thompson P, Packham D, Kennedy L. Renal reflux, scarring, cystometrography and tissue types. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979; 16:542-550
206. Zervas J, Costi-Mantsis E, Constantopoulos C, Dimopoulos C. Human leukocyte antigens and vesicoureteral reflux in Greek children. *Eur Urol* 1986; 12:230-231

207. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999; 3:1-10
208. Cutroneo G, Arena S, Anastasi G, Cervellione RM, Grimaldi S, Di Mauro D et al. Altered cytoskeletal structure of smooth muscle cells in ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2011; 185:2314-2319
209. Chang CP, McDill BW, Neilson JR, Joist HE, Epstein JA, Crabtree GR et al. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery. *J Clin Invest* 2004; 113:1051-1058
210. Miyazaki Y, Tsuchida S, Nishimura H, Pope JC 4th, Harris RC, McKanna JM et al. Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J Clin Invest* 1998; 102:1489-1497
211. Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J, Kohl S, Sharma A, Chen J et al. Mutations in TBX18 cause dominant urinary tract malformations via transcriptional dysregulation of ureter development. *Am J Hum Genet* 2015; 97:291-301
212. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:578-583
213. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 18:133-139
214. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1396-1401

APENDICE

El presente trabajo sirvió de base para la realización del artículo titulado: The use of urinary osmolality to evaluate postoperative renal function in children with ureteropelvic junction obstruction. El mismo fue aceptado por la revista Journal of Pediatric Urology para su publicación el día 25 de mayo de 2021 y está disponible en su sitio web (www.jpdurol.com) desde el día 2 de junio de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.05.025>