

11237

31
2ej



**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "**

**INSTITUCION DE SERVICIO MEDICO,
ENSEÑANZA E INVESTIGACION AFILIADO
A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**" ACTIVIDAD ENZIMATICA DE
N-ACETIL- β -GLUCOSAMINIDASA
URINARIA EN POBLACION
PEDIATRICA MEXICANA "**

**TESIS DE POSTGRADO
EN PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO**

**TUTORES: DR. LUIS ENRIQUE ERAÑA GUERRA
DRA. ATLANTIDA RAYA RIVERA
DR. ALEJANDRO NAVA OCAMPO
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE**

México D.F, febrero de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

275909

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

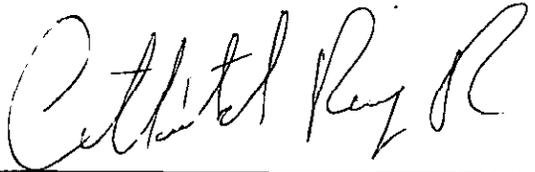
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



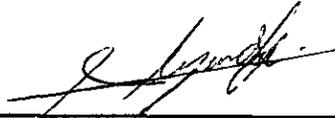
VoBo

Dr. Luis Enrique Eraña Guerra
Jefe del Servicio de Urología Pediátrica



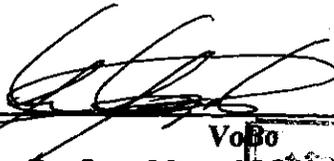
VoBo

Dra. Atlántida Raya Rivera
Jefe del Departamento de Urología Pediátrica



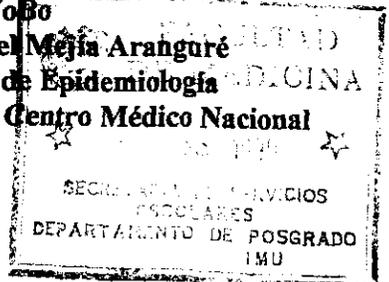
VoBo

Dr. Alejandro Nava Ocampo
Unidad de Investigación Médica en Parasitología
Hospital Centro Médico de Especialidades
Centro Médico Nacional. Siglo XXI, IMSS.



VoBo

Dr. Juan Manuel Mejía Arangure
Departamento de Epidemiología
Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional



AGRADECIMIENTOS:

DR. LUIS ENRIQUE ERAÑA GUERRA
*Por su entrega y dedicación a los niños mexicanos.
Con todo respeto y admiración a mi maestro.*

DRA ATLANTIDA RAYA RIVERA
*Por su entusiasmo y afán de trascendencia.
Con todo mi agradecimiento por su apoyo.*

DR ALEJANDRO NAVA OCAMPO
*Por su invaluable colaboración en la
realización de este trabajo.*

DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE
Por su paciencia y apoyo incondicional.

INDICE GENERAL:

	PAGINA	
I	Introducción	1
	I.1 Infección de Vías Urinarias	2
	I.2 Reflujo Vesicoureteral	23
	I.3 Importancia de la Determinación Urinaria de Enzimas Tubulares en el Diagnóstico de Enfermedades Renales	31
II	Planteamiento del Problema	36
III	Justificación	36
IV	Hipótesis	37
V	Objetivo General	38
VI	Objetivo Particular	38
VII	Cálculo de la Muestra	38
VIII	Material y Métodos	39
IX	Resultados	46
X	Discusión	56
XI	Conclusiones	61
XII	Bibliografía	63

“ACTIVIDAD ENZIMATICA DE N-ACETIL- β -GLUCOSAMINIDASA URINARIA EN POBLACION PEDIATRICA MEXICANA”

I. INTRODUCCION:

La infección de vías urinarias (IVU) continúa siendo uno de los principales motivos de consulta en la edad pediátrica. Se documenta la presencia de Reflujo Vesicoureteral (RVU) hasta en un 10-50% de los casos de infección urinaria. Se describe en algunas series que hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal manifiestan como condición predisponente, infección de vías urinarias de repetición asociadas a reflujo vesicoureteral. Se ha propuesto la utilización de la determinación de enzimas urinarias como pruebas diagnósticas de diversas patologías urológicas y renales. La N-Acetil-B-Glucosaminidasa ha demostrado ser un marcador de daño tubular en pacientes con Reflujo Vesicoureteral, sin embargo, no ha sido mostrada su utilidad clínica en los servicios de Consulta Externa. No ha sido descrito un punto de cohorte en el cual la elevación de esta enzima tenga una sensibilidad y especificidad adecuadas para diagnosticar Reflujo Vesicoureteral y pueda ser utilizada como una prueba diagnóstica de la enfermedad.

La evaluación del paciente con Infección de las Vías Urinarias y Reflujo Vesicoureteral continua siendo una de las metas fundamentales de la Urología y Nefrología Pediátricas. El diagnóstico y tratamiento oportunos disminuyen de manera importante el riesgo de cicatrices renales y el deterioro de la función renal..

1.1 INFECCION URINARIA:

La IVU es una condición mórbida en la cual existe un desequilibrio entre los mecanismos de defensa del hospedero y los factores de virulencia de los agentes infecciosos involucrados, que conlleva a una pérdida de la homeostasis con predominio de los mecanismos invasores microbiológicos y que culmina con la disfunción del sistema urinario y las distintas manifestaciones de enfermedad. Se considera que después de las infecciones de vías respiratorias superiores, las IVU son el principal motivo de consulta en la edad pediátrica. La IVU es uno de los tipos más frecuentes de infección bacteriana, la enfermedad más común del aparato urinario y el síndrome más importante en la Nefrología y Urología Pediátricas.

I.1.a EPIDEMIOLOGIA:

Se estima de manera general que aproximadamente el 1 al 3% de los pacientes en la edad pediátrica manifestarán signos de IVU antes de los 11 años de edad, siendo el mayor riesgo el primer año de vida, donde se observa de manera global una incidencia de 1.2% de infecciones sintomáticas.

La incidencia global de bacteriuria neonatal oscila entre 1-1.4%. La relación hombre-mujer es contraria a la observada en los niños más grandes, en donde se documenta una marcada prevalencia en el sexo femenino, sobretodo después del primer año de vida. La incidencia de IVU sintomática en la edad neonatal varía entre 0.14 - 0.5% con una relación hombre-mujer entre 2.8:1- 5.4:1.

En el paciente lactante se ha confirmado la presencia de bacteriuria mediante aspiración suprapúbica hasta en un 2.5% de los niños y un 0.9% en las niñas. La bacteriuria sintomática se presenta en igual proporción en ambos sexos, (1.2% en niños y 1.1% en niñas), y es más frecuente en los primeros 3 meses de vida. De manera general se estima

que el 3.7% de los niños y el 2% de las niñas presentarán bacteriuria en el primer año de vida.

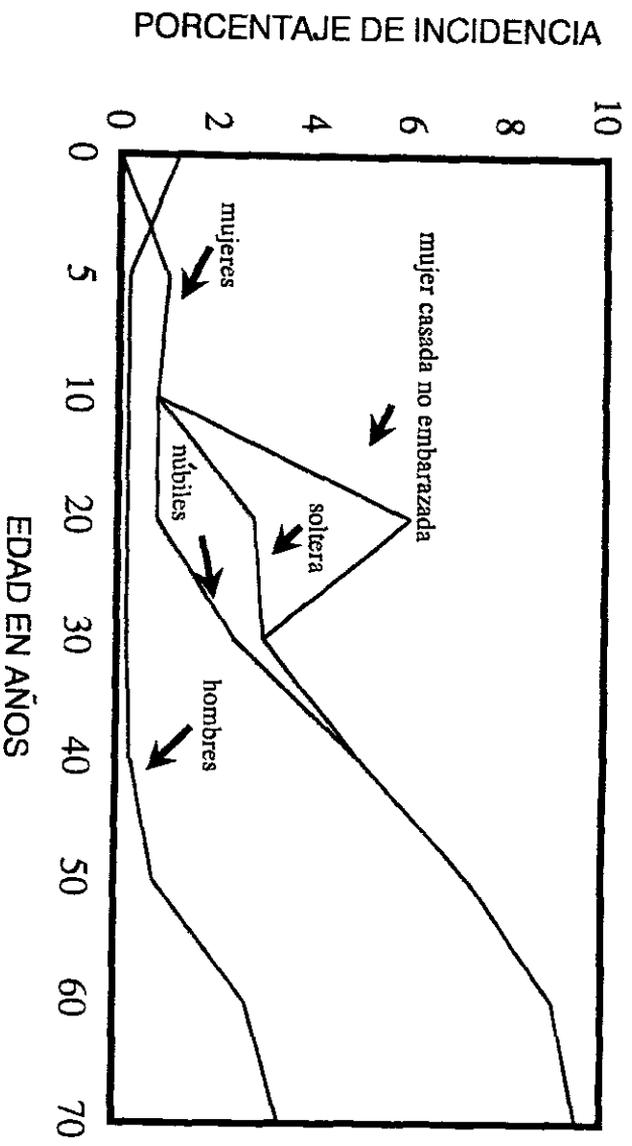
En el paciente pre-escolar y escolar la incidencia de bacteriuria es significativamente mayor en el sexo femenino, con cifras alrededor de 0.7-1.9% en las niñas y de 0.04-0.2% en los niños.

Se estima que en la etapa de la adolescencia se manifestará infección sintomática en el 3% de las niñas y 1.1% de los niños. Aproximadamente, la mitad de las niñas y el 66% de los niños manifiestan fiebre alta secundaria a la infección

La prevalencia de bacteriuria asintomática o sintomática en la edad pediátrica está determinada no sólo por el sexo y la edad, sino también por el método de diagnóstico utilizado. La incidencia global de bacteriuria neonatal oscila entre un 1 y 1.4%. la relación hombre-mujer es la contraria a la observada en niños más grandes, en donde se documenta una marcada incidencia en el sexo femenino, sobretodo después del primer año de vida. La incidencia de IVU sintomática en la edad neonatal varía entre 0.14-0.5% con una relación hombre mujer entre 2.8:1-5.4:1. En el paciente lactante se ha confirmado la presencia de bacteriuria mediante aspiración suprapúbica hasta en un 2.5% de los niños y 0.9% de las niñas. La bacteriuria sintomática se presenta en igual proporción en ambos sexos, 1.2% en las niñas y 1.1% en los niños y es más frecuente en los primeros 3 meses de vida. De manera general, se estima que el 3.7% de los niños y 2% de las niñas presentarán bacteriuria en el primer año de vida. En el paciente preescolar y escolar la incidencia de bacteriuria es significativamente mayor en el sexo femenino, encontrándose de 0.7-1.9% en las niñas y de 0.04-0.2% en los niños.

En la gráfica 1 se indica el porcentaje de prevalencia de IVU en función de la edad y sexo.

INCIDENCIA DE INFECCION URINARIA POR EDAD Y SEXO



ASHCRAST KW, HOLDER TM, Pediatric Surgery. 1993: 614.

— · —
— · —

Mediante diversos métodos de estudio se ha documentado que la bacteriuria asintomática es más frecuente que la IVU sintomática y aunque permanece obscuro el verdadero significado clínico de ésta, se ha corroborado en estudios de seguimiento a largo plazo que predispone un a daño en las vías urinarias altas, con la formación de escaras o cicatrices que conllevan a destrucción de unidades funcionales con la pérdida secundaria de la función renal de manera irreversible.

Se describe en los neonatos de término una incidencia del 0.7% y del 2.9% en los neonatos pretérmino. La bacteriuria asintomática es también más frecuente en el sexo masculino durante el primer año de vida, reportándose bacteriuria significativa en el 2,5% de los niños y en el 0.9% de las niñas. Después del primer año de vida la incidencia aumenta en el sexo femenino; en la etapa de lactante se detecta bacteriuria asintomática en el 0.5% de los niños y 1.8% de las niñas. Entre los 24 y los 60 meses de edad la prevalencia estimada en niños es insignificante y en niñas alcanza un 0.8%. La prevalencia global de bacteriuria asintomática ente los 5 y 10 años de edad es aproximadamente del 1-1.7%. El riesgo después de esta edad aumenta en un 1% por cada década de la vida.

I . 1.b FISIOPATOLOGIA Y FACTORES PREDISPONENTES:

El trastorno principal es la lesión directa de las vías urinarias y el riñón por la infección debida a los diversos agentes patógenos que son adquiridos por la vía ascendente principalmente (Cuadro 1).

FACTORES DEL HOSPEDERO RELACIONADOS CON INFECCION DE VIAS URINARIAS

• FACTORES URETRALES:

Existen suficientes evidencias clínicas y experimentales que apoyan el hecho de que la vía de entrada ascendente o retrograda es la responsable en la mayoría de los casos de

IVU. El ascenso de las bacterias al tracto urinario se inicia a nivel de la uretra, y el tracto gastrointestinal es el reservorio de los microorganismos causantes. La predisposición aumentada que se observa en pacientes constipados, en los cuales la materia fecal se encuentra almacenada por períodos prolongados y la proliferación bacteriana es significativamente mayor.

La predisposición a la colonización perineal en las niñas parece relacionarse en parte a un factor de adherencia bacteriana a las células vaginales y periuretrales, asociado al aumento de sitios receptores fijadores de bacterias en estas células. Asimismo, se ha demostrado en una misma paciente capacidad de adherencia aumentada no solo en la mucosa vaginal o perineal, sino también en otros epitelios como el bucal, por lo que parece existir un factor genético predisponente. Por otro lado en ausencia de anomalías urológicas, se ha reportado un defecto epitelial generalizado caracterizado por disminución de la actividad bactericida en pacientes con IVU de repetición. Es por lo tanto evidente que la sola presencia de colonización periuretral no es determinante en el desarrollo de IVU; se menciona incluso que esta flora puede tener un efecto protector al inducir una interferencia competitiva ante la adherencia de bacterias uropatógenas. Otros factores perineales predisponentes son un pH > 4.4, así como un déficit en la producción de IgA secretora.

En el paciente masculino se detecta también colonización de la uretra y el prepucio, relacionándose en la mayoría de los casos a bacilos entéricos Gram negativos, en particular E.coli uropatógena poseedora de fimbrias. De la misma forma, se describe un mecanismo ascendente en la producción de la enfermedad (1).

• FACTORES VESICALES:

La eliminación de las bacterias mediante el mecanismo de la micción frecuente y completa tiene un papel importante en la prevención del desarrollo de IVU. Se describen una gran gama de disfunciones miccionales en los pacientes pediátricos que incluyen vejiga con capacidad disminuida, vejiga inestable caracterizada por urgencia, poliuria y enuresis diurna, vejiga complaciente con vaciamiento infrecuente e incompleto, así como los problemas de discinergia. Se ha enfatizado actualmente la importancia de la asociación

entre los problemas de disfunción miccional y la frecuencia de RVU en niños con infecciones urinarias de repetición (2,3). La predisposición a la infección en niños con RVU se relaciona a la presencia de volumen residual que resulta de un inadecuado vaciamiento de la vejiga, aumento de la presión intravesical secundario a contracciones no inhibidas, así como la distensión vesical que prevalece en relación a los hábitos de vaciamiento. La constipación y la encopresis se acompañan generalmente de vaciamiento incompleto por efecto mecánico (4,5), sin embargo parece ser evidente una disfunción neurológica embriológicamente determinada, la que predispone a alteraciones en el vaciamiento de ambos sistemas.

El trastorno en el vaciamiento vesical impide que el arrastre mecánico de bacterias se efectúe de manera adecuada. En el caso de RVU asociado, la infección se relaciona a la presencia de volumen residual por un vaciamiento inadecuado, aumento de la presión y sobredistensión de la vejiga, que favorecen el reflujo retrogrado de bacterias e IVU alta.

En algunos estudios experimentales se ha demostrado que una vez que la bacteria alcanza el epitelio vesical, su adherencia puede ser neutralizada mediante la presencia de una capa fina de mucopolisacárido que se sintetiza a nivel del epitelio transicional y que contiene un glucosaminoglicano hidrofílico. Por sus propiedades, éste es capaz de formar una película de agua u orina que la bacteria debe atravesar para adherirse al epitelio, resultando por lo tanto en un mecanismo antiadherente que se ha corroborado ineficiente en pacientes con IVU de repetición.

• OTROS FACTORES PREDISPONENTES:

Las obstrucciones y malformaciones del tracto urinario se manifiestan con mucha frecuencia como infecciones repetidas del tracto urinario. Sin embargo, éstas se presentan en la minoría de los pacientes. De manera general, la predisposición resulta de trastornos en el flujo urinario, con éstasis urinaria que compromete los mecanismos de defensa renales y vesicales, lo que predispone al daño parenquimatoso.

La respuesta inmunitaria del hospedero juega un papel importante en el desarrollo de IVU. La mayoría de los estudios al respecto se han realizado en pacientes con pielonefritis demostrándose una producción disminuida de anticuerpos contra antígenos O y K de las bacterias infectantes.

Se han detectado niveles elevados de IgM, IgG, IgA e IgA secretora en el suero y orina de pacientes con pielonefritis y se ha observado que anticuerpos del tipo IgA secretor e IgG dirigidos en contra de pilis bacterianos previenen la adherencia de E.coli a las células del uroepitelio. Asimismo, los residuos de manosa de la porción secretora de la IgA actúan impidiendo la adherencia, mediante un mecanismo competitivo por los sitios de fijación en el uroepitelio. A nivel vesical no existe evidencia de una respuesta humoral sistémica, sino más bien de una respuesta local con aumento en la producción de IgA. Contrariamente, a nivel del parénquima renal la gran producción de anticuerpos favorece la opsonización y fagocitosis de las bacterias. El desarrollo de una respuesta de tipo celular es aún controversial; ha sido posible demostrar supresión de este tipo de respuesta en etapas tempranas de la infección renal, cuando la replicación bacteriana es importante, por lo que su papel en el proceso fisiopatológico en la IVU no ha sido esclarecido. Otro factor importante parece ser el relacionado al gen secretor de la glucoproteína hidrosoluble del grupo ABO y antígeno Lewis presentes en las superficies celulares del uroepitelio, lo cual inhibe la adherencia, así como las fracciones libres de oligosacáridos que actúan mediante competencia por los sitios de fijación.

La orina y el acto de la micción son probablemente los mecanismos de defensa más importantes. La osmolaridad, el pH y la concentración de urea urinarios actúan como factores inhibidores de primera línea. La proteína de Tamm-Horsfall es una glucoproteína secretada en el asa de Henle que contiene abundantes residuos de manosa que se unen a las fimbrias tipo I de algunas E.coli, impidiendo su adherencia al uroepitelio.

FACTORES DE VIRULENCIA DE LOS GERMENES CAUSANTES DE IVU.

Las bacterias son los gérmenes predominantemente involucrados en la etiología de las infecciones urinarias. Los gérmenes involucrados por la vía ascendente son fundamentalmente bacilos entéricos Gram negativos, aunque algunos Gram positivos se han aislado de cultivos de pacientes con IVU. (Tabla 1). La E.coli es la causante del 85% de las infecciones adquiridas en la comunidad y hasta el 50% de las de adquisición nosocomial. Otros gérmenes involucrados son los virus y los hongos, sin embargo éstos se reportan como ocasionales. Otras vías de entrada al tracto urinario pueden ser la vía linfática y la hematógena.

TABLA 1
Gérmenes aislados comúnmente en cultivos de pacientes pediátricos con IVU aguda

Microorganismo	Mujeres		Varones	
	1m-10 ^a	10-16 ^a	1m-1 ^a	1-16 ^a
	n=389	n=30	n=62	n=42
Escherichia coli	83%	60%	85%	33%
Klebsiella spp	4%	0	2%	2%
Proteus spp	3%	0	5%	33%
Enterobacter spp	2%	0	0	2%
Pseudomonas spp	1%	30%	0	0
Enterococcus spp	2%	0	0	0
Staphylococcus spp	4%	1%	0	12%
Streptococcus grupo B	0	0	0	0
Flora Mixta o indeterminada	1%	9%	8%	17%

- Modificado de Winberg J, Acta Paediatr Scand 1974;1(Suppl)252:1 y Rushton HG, Genitourinary Infections. Clinical Pediatric Urology, Kelalis, 1992:286.

La adherencia de la bacteria al uroepitelio es un prerrequisito para que ocurra la

involucra componentes estructurales en la superficie de la bacteria, fundamentalmente adhesinas y receptores celulares. Los pillis o fimbrias son las adhesinas más importantes; estos componentes son subunidades peptídicas de diferentes pesos moleculares y especificidad serológica. Las fimbrias de la E.coli se clasifican de acuerdo a la especificidad serológica del receptor de la adhesina. La gran mayoría de las E.coli tienen la capacidad, por lo menos in vitro, de expresar fimbrias tipo I que aglutinan fácilmente en presencia de manosa. Estas fimbrias suelen adherirse al moco sintetizado por el uroepitelio y el intestino grueso, a la mucosa uretral, y a las células exfoliadas de la mucosa vaginal, y son también responsables de la colonización de catéteres. Este tipo de adhesina se relaciona con la colonización inicial del tracto urinario y, en estudios clínicos, se ha demostrado su participación en cuadros de cistitis. La inmunización con este tipo de fimbrias previene la infección ascendente en ratas que han sido inoculadas con microorganismos a nivel de la vejiga (6). Las fimbrias tipo I inducen una respuesta inmune mediada por fagocitos lo que favorece la destrucción bacteriana. La fimbria tipo II, en contraste con la tipo I, es expresada solo por ciertas cepas de E.coli. El receptor para la fimbria tipo II o P-fimbria es un glicoesfingolípido (específicamente un oligosacárido alfa-D-1-4-B galactosa, parte del antígeno del grupo sanguíneo P) que está presente en la membrana de células uroepiteliales y eritrocitos.

La P-fimbria se expresa únicamente en algunas cepas de E.coli bajo condiciones ambientales específicas. Estas fimbrias no se adhieren al moco secretado, sino más bien a las células del uroepitelio. Otras adhesinas que se han descrito son las denominadas X, S, Dr (previamente 1C), y G-fimbrias. Las cepas que muestran mayor capacidad de adherencia son generalmente pielonefritogénicas y ésto se correlaciona en más del 90% con P-fimbria, la cual tiene además la capacidad de inducir la liberación de una endotoxina (lipopolisacárido) , mediador importante en la respuesta inflamatoria local y sistémica (7,8). Una sola cepa es capaz de producir diferentes tipos de adhesinas; en particular en el caso de la P-fimbria, esta puede ser la causante de múltiples infecciones ya que existe una capacidad particular de producción de múltiples variedades de fimbrias con diferentes epitopes de la proteína tip (adhesina más importante de la P-fimbria) (9).

Aunque la presencia de P-fimbria ha sido relacionada con una mayor incidencia de IVU altas, por lo que se considera un factor de virulencia significativo, existen estudios que apoyan el hecho de que la participación de los otros factores de virulencia son necesarios para producir el daño al parenquima (10,11).

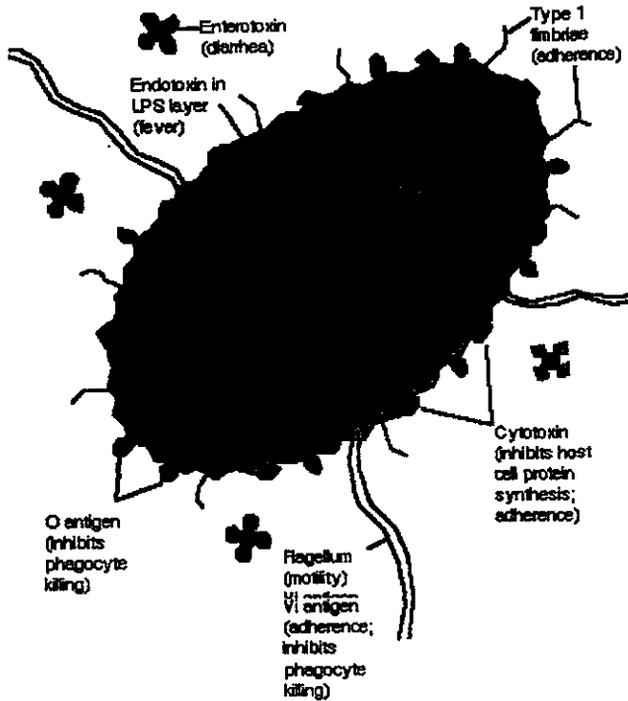
Otros factores de virulencia son el antígeno K, que se expresa en la cápsula del polisacárido de ciertas bacterias y evita la neutralización mediada por complemento (12). Asimismo, el antígeno polisacárido O la hace menos susceptible de los efectos bactericidas del complemento, mediante la activación de la vía clásica o alterna.

Las hemolisinas bacterianas son un grupo de polipéptidos citotóxicos que son excretados al espacio extracelular y que tiene la capacidad de lisar eritrocitos, polimorfonucleares, monocitos y fibroblastos. La *E.coli* produce una alfa-hemolisina capaz de producir daño en el tubulo renal. La mayoría de las cepas pielonefritogénicas expresan genes hly y pap que se relacionan con la inducción de estos factores de virulencia (13).

La capacidad que tienen las bacterias para competir por el hierro libre es otro factor de virulencia importante. La *E.coli* requiere de hierro como parte de su metabolismo aerobio y de su multiplicación. La captación la realiza mediante dos sistemas enzimáticos: la aerobactina y la enteroquelina, que se relacionan de manera importante a cepas pielonefritogénicas, en particular productoras de P-fimbria. Asimismo, la inducción de estas enzimas se relaciona al desarrollo de resistencia bacteriana.

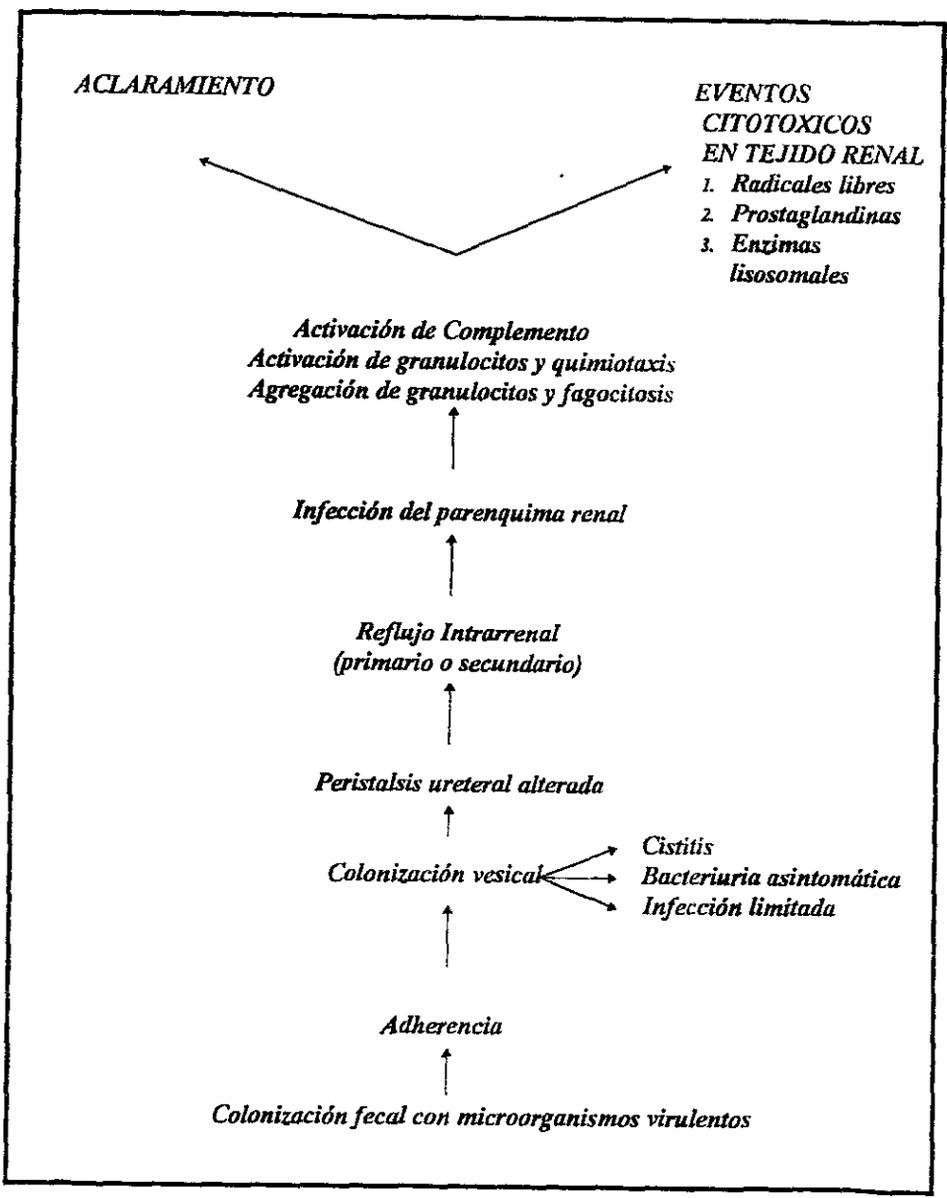
En el dibujo 1 se muestran los factores de virulencia de la *E.coli*.

DIBUJO 1
FACTORES DE VIRULENCIA
DE LA
ESCHERICHIA COLI



En el cuadro 2 se muestra la secuencia de eventos que culminan con la infección y destrucción del parénquima renal, aún en ausencia de factores significativos predisponentes en el hospedero.

CUADRO 2
SECUENCIA DE EVENTOS DESENCADENANTES
DE LESION EN EL PARENQUIMA RENAL



La colonización de las heces con un microorganismo virulento permite la colonización periuretral y finalmente la entrada en la vejiga. La adherencia uroepitelial promueve la proliferación bacteriana y la invasión del tejido. La distorsión de la unión ureterovesical y la peristalsis alterada favorece la penetración del microorganismo en la vías urinarias altas. La distorsión resultante de las pirámides renales favorece la invasión al parénquima, que resulta en daño renal irreversible

1.1.c MANIFESTACIONES CLINICAS DE INFECCION DEL TRACTO URINARIO.

En el paciente adulto los síntomas y signos clásicos de infección del tracto urinario bajo se caracterizan por disuria, urgencia miccional y tenesmo vesical. Los datos que orientan al diagnóstico de pielonefritis son fiebre, dolor abdominal, o dolor en la fosa renal correspondiente. En los pacientes adultos, la disuria, la poliaquiuria y la urgencia pueden estar asociados con IVU hasta en un 50% de los casos. Sin embargo, en el paciente pediátrico estos síntomas suelen ser inespecíficos y pueden estar asociados a otros trastornos como vulvitis, uretritis, vaciamiento vesical disfuncional, enuresis, o bien otras como la deshidratación asociada a un síndrome febril. Los síntomas que se refieren con mayor frecuencia en el niño pueden corresponder a irritabilidad, falta de incremento ponderal, vómito, diarrea o fiebre de origen obscuro.

En el neonato pueden manifestarse datos clínicos e índices de sepsis. Las manifestaciones son variadas dependiendo del grupo de edad (Tabla 2).

TABLA 2
MANIFESTACIONES CLINICAS DE IVU DEPENDIENDO DEL GRUPO
ETARIO

NEONATOS	LACTANTES Y PREESCOLARES	ESCOLARES	ADOLESCENTES ADULTOS
Ictericia			
Hipotermia			
Sepsis	Diarrea		
Falta de incremento ponderal	Falta de incremento ponderal		
Vómito	Vómito	Vómito	
Fiebre	Fiebre	Fiebre	Fiebre
	Orina fétida	Orina fétida	
		Dolor abdominal	Dolor abdominal
		Poliaquiuria	Poliaquiuria
		Disuria	Disuria
		Urgencia	Urgencia
		Enuresis secundaria	Dolor en fosas renales

- Pediatrics in Review 1995;16:190.

Asimismo, en el paciente pediátrico resulta difícil establecer la diferencia clínica entre las infecciones del tracto urinario alto y bajo. Debe practicarse un interrogatorio dirigido y exhaustivo en búsqueda de los antecedentes de infecciones recurrentes en el propio paciente y también en los hermanos, ya que algunas patologías manifiestan tendencia hereditaria; tal es el caso del RVU. Es importante considerar la curva de crecimiento tomando en cuenta los estándares familiares, así como el peso y la talla para la edad, y el peso para la talla, para apoyar la posibilidad de un proceso recurrente. Una apariencia tóxica del paciente, con fiebre elevada y dolor en fosas renales, orientan fuertemente al diagnóstico de pielonefritis. Esta representa una de las formas más graves de IVU, que culmina en ocasiones con un daño renal irreversible. La sintomatología se asocia en la mayoría de los casos a la presencia de piuria y cultivo de orina positivo. En la mayoría de los casos los exámenes de laboratorio muestran elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), de la Proteína C Reactiva y leucocitosis; sin embargo, cuando éstos se comparan con los estudios gammagráficos con DMSA o Galio 67 existe una

alta incidencia de falsos positivos y negativos, por lo que su utilidad se restringe al contexto global del estudio del paciente (14).

En la Tabla 3 se representa el comportamiento de los reactantes de fase aguda en diversas manifestaciones de IVU con cultivo positivo.

TABLA 3
PRINCIPALES REACTANTES DE FASE AGUDA EN PACIENTES
CON CULTIVOS URINARIOS POSITIVOS (n=153)

Categoría Clínica	N	Leucocitos (X 103/mm3)	VSG (mm/hr)	PCR (µg/ml)
BA	11*	11.7	15.3	1.3
Pielonefritis aguda	114	22.4	44.9	10.1
Cistitis	28	14.6	26.8	2.7
Total	153			

*p<0.05 prueba de Wilcoxon.
 BA. Bacteriuria asintomática.

* *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:7

I. 1.d DIAGNOSTICO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Las manifestaciones clínicas previamente enunciadas para cada grupo de edad deberán apoyarse en los estudios de laboratorio y gabinete.

Existen criterios establecidos desde hace más de una década en cuanto al diagnóstico de las infecciones urinarias, tomando la positividad del urocultivo como el estándar de oro en el diagnóstico, bajo ciertas condiciones y dependiendo de la técnica de muestreo (Tabla 4)

TABLA 4
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE INFECCION DEL TRACTO URINARIO

METODO DE RECOLECCION	NUMERO DE COLONIAS	PROBABILIDAD DE INFECCION %
Aspiración Suprapúbica	Bacilos Gram negativos: cualquier número Cocos Gram positivos: > pocos miles	>99
Sondeo Vesical	>100,000 10,000-100,000 1,000-10,000 <1,000	95 Probabilidad alta de infección Sospechoso, Repetir Escasa probabilidad
Chorro Medio (técnica estéril)		
Niño	>10 000	Probabilidad alta de infección
Niña	3 muestras > 100,000 2 muestras > 100,000 1 muestra > 100,000 5,000-100,000 10,000-50,000	95 90 80 Sospechoso-Repetir Sintomático: Sospechoso Repetir
	10,000-50,000 < 10,000	Asintomático: Poco probable Infección poco probable

- *Pediatr Infect Dis J.* 1982;1:271.

El urocultivo ha sido considerado como el estándar de oro en el diagnóstico de las IVU. Sin embargo, actualmente se hace énfasis y se da una particular importancia al examen general de orina.

• **EXAMEN GENERAL DE ORINA (EGO):**

Los dos hallazgos pivotes en el EGO son la presencia de leucocitos y de bacterias (15,16,17). Se define como piuria la presencia de más de 10 leucocitos X mm³

(18). Se define como bacteriuria la presencia de bacterias en la muestra de orina no centrifugada, evidenciadas mediante la tinción de Gram. Se ha demostrado que los pacientes que manifiestan menos de 10 leucocitos por mm³ tienen urocultivos negativos hasta en un 97% de los casos. Asimismo, se reporta que el 90% de los cultivos con más de 50,000 UFC/ml tienen por lo menos 10 leucocitos X mm³.

Hoberman en 1994, reporta una sensibilidad de la piuria de 91% en el diagnóstico de IVU con más de 50,000UFC/ml en el urocultivo y una especificidad de 96.5%, con un valor predictivo negativo de 99.6%. La presencia concomitante de piuria y bacteriuria manifiesta una sensibilidad de 89%, con una especificidad de 99.4% en el diagnóstico de IVU (19).

La presencia de nitritos ha reportado sensibilidades bajas (30%) en la detección de IVU en pacientes con cultivos con más de 50,000 UFC/ml de un solo germen, sin embargo su especificidad es elevada (99%), con un valor predictivo positivo de 94% y un valor predictivo negativo de 96%, por lo que su presencia en el EGO apoya el diagnóstico.

- **CULTIVO DE ORINA:**

La bacteriuria puede surgir como resultado de contaminación durante la toma de la muestra o posteriormente durante su procesamiento. Puede también positivizarse por colonización del tracto urinario (bacteriuria asintomática), o bien por una infección real. Kass definió, desde 1959, en estudios realizados en mujeres adultas, una cuenta de 100,000 UFC/ml como punto de cohorte en el diagnóstico de IVU. Sin embargo, estudios realizados en pacientes pediátricos han demostrado que el cambio en la proporción entre cultivos falsos positivos (generalmente múltiples gérmenes o saprófitos) y cultivos verdaderamente positivos (con patógenos comunes del tracto urinario) ocurre en el punto de 50,000UFC/ml (17). Los cultivos con menos de 50,000UFC/ml se relacionan en la mayoría de los casos con contaminación. Asimismo, el número de UFC puede disminuir de manera considerable en los siguientes casos:

- Que el paciente haya sido tratado con antimicrobianos en los días previos a la toma de la muestra (que sucede con mucha frecuencia).

- En los casos en los que exista un flujo urinario rápido, es decir un tiempo de incubación corto a nivel de la vejiga urinaria (como en el caso de pacientes pediátricos pequeños o bien pacientes con poliaquiuria
- Obstrucción ureteral mecánica o funcional que interfiera con el vaciamiento de orina a la vejiga.

Asimismo, es factible que un paciente manifieste un EGO normal de manera inicial con un urocultivo positivo. En este caso, es probable que el EGO haya sido tomado en una etapa en la cual el paciente no se hubiese manifestado aún una respuesta inflamatoria a la infección.

I. 1.e TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

El fin fundamental del manejo de la IVU en los pacientes pediátricos continúa siendo la prevención de cicatrices renales que pueden culminar con daño renal irreversible e insuficiencia renal crónica. No existe aún en la actualidad una ruta de tratamiento estandarizada.

La vía de administración de elección en pacientes febriles con IVU es también controversial, sin embargo se recomienda de manera general que los pacientes menores de 1 año se ingresen a una unidad hospitalaria y reciban manejo intravenoso por lo menos los primeros días. Dado el advenimiento de medicamentos efectivos con un excelente espectro contra bacilos entéricos Gram negativos, como las cefalosporinas de tercera generación, además de su excelente absorción por la vía enteral, se llevan a cabo actualmente estudios clínicos numerosos que apoyan el manejo ambulatorio con resultados óptimos. La decisión del manejo deberá establecerse de acuerdo a las condiciones del paciente, el nivel de la infección, la edad, los factores de riesgo, y debe hacerse particular énfasis en el urocultivo y la sensibilidad que muestre el microorganismo causante en el antibiograma (cuando esto sea posible), con el fin de ofrecer al paciente el antimicrobiano específico, con el menor número de efectos secundarios y al menor costo posible, evitando al máximo la utilización de fármacos de amplio espectro cuando no exista justificación. Se recomienda el tratamiento profiláctico en los pacientes en los cuales se sospecha alguna malformación anatómica del tracto urinario, o bien algún trastorno funcional, o quienes están siendo estudiados por infecciones recurrentes hasta no conocer el diagnóstico y establecer un

tratamiento definitivo. En la tabla 5 se muestran los antimicrobianos de uso común y dosis recomendadas en el paciente pediátrico.

**TABLA 5
MANEJO ANTIMICROBIANO EN INFECCIONES
DEL TRACTO URINARIO**

• **MANEJO INTRAHOSPITALARIO**

Agente antimicrobiano	Dosis e intervalo
Ceftriaxona	75mgkgd cada 12-24hrs (IV o IM)
Cefotaxima	150mgkgd cada 6-8hrs (IV o IM)
Ceftazidimá	150mgkgd cada 6-8hrs (IV o IM)
TMP-SMX	10mgkgd cada 12hrs (IV)
Gentamicina o Amikacina	7.5mgkgdo cada 8hrs (IV)
Quinolonas *	20-30mgkgd cada 12hrs (IV)

• **MANEJO AMBULATORIO**

Agente antimicrobiano	Dosis e intervalo
Sulfisoxazol	120-150mgkgd cada 4-6hrs (VO)
TMP-SMX	10mgkgd (TMP) cada 12hrs (VO)
Amoxicilina	20-40mgkgd cada 8hrs (VO)
Cefalexina	25-50mgkgd cada 6hrs (VO)
Cefixima	8mgkgd cada 12hrs (VO)
Nitrofurantoina	5.7mgkgd cada 6hrs (VO)

• **MANEJO PROFILACTICO**

Agente antimicrobiano	Dosis e intervalo
Nitrofurantoina	1-2mgkgd cada 24hrs
TMP-SMX	1-2mgkgd (TMP) cada 24hrs
Trimetoprim	1-2mgkgd cada 24hrs

• Modificado de *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:1433

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

IV: vía intravenosa mg/kg/do: mg/kg/dosis

IM :vía intramuscular mg/kg/d: mg/kg/día

VO: vía oral * Gérmenes multirresistentes
Infecciones nosocomiales

I.1.1 EVALUACION Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON INFECCION DEL TRACTO URINARIO

Existe aún controversia sobre los criterios que han de tomarse en cuenta en el estudio del paciente que presenta su primera IVU. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que los pacientes que presentan su primer cuadro de IVU pueden manifestar cicatrices renales al momento del diagnóstico (20,21,22). Dado que el diagnóstico de IVU suele ser difícil, sobretodo en el paciente lactante y preescolar, es muy factible que la primera infección corroborada no sea realmente la primera y que exista riesgo de daño renal irreversible. Se recomienda por lo tanto que se realicen estudios de imagen a todo paciente menor de 5 años, de cualquier sexo, o bien a pacientes mayores con sospecha de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. La presencia de RVU continúa siendo el factor predisponente del hospedero más importante para el desarrollo de pielonefritis.

Se recomienda que el paciente que se hospitalice por IVU, no deberá egresarse sin haberse por lo menos realizado un estudio Ultrasonográfico para descartar problema obstructivo. Se recomienda la realización de un Cistoureterograma miccional 4 a 6 semanas posteriores al cuadro agudo de infección con el fin de evitar un diagnóstico falso positivo de RVU ya que el proceso inflamatorio agudo puede alterar la funcionalidad de la unión ureterovesical favoreciendo el reflujo retrogrado de orina. Sin embargo, es raro detectar reflujo durante la infección aguda que desaparezca después del tratamiento (23), aunque sí es factible que exista dilatación ureteral secundaria a la acción de las endotoxinas durante el cuadro agudo que pueda llevar a sobreestimar el grado de reflujo. Se recomienda, por lo tanto, que éste se realice una vez que haya cedido la sintomatología y que el cultivo se haya negativizado.

En la mayoría de los casos no se requiere prolongar el estudio una vez que se ha realizado el ultrasonido y el cistoureterograma. En los pacientes en los que se corrobora reflujo vesicoureteral se solicita posteriormente un estudio gamagráfico con DMSA (ácido dimercaptosuccínico) y DTPA o MAG3 en búsqueda de cicatrices renales, el cual no solo es más sensible y específico que una pielografía intravenosa, sino que además proporciona

información cuantitativa de la función renal. En los casos en los que se sospeche disfunción miccional se indicará la realización de un estudio urodinámico.

1.2 REFLUJO VESICoureTERAL

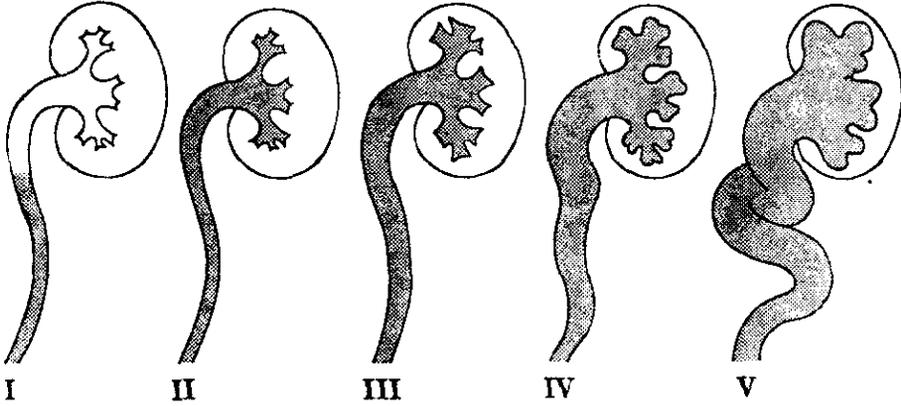
El RVU (RVU) describe un evento patológico en el cual la orina progresa de una manera retrógrada desde la vejiga hacia el uréter y en muchos casos, al sistema colector intrarrenal. El hecho de que si tiene significancia clínica o si ocurre como un hecho fisiológico, ha sido cuestionado desde los años 50s. El RVU ha sido intensamente estudiado dada su trascendencia en la infancia por su relación estrecha con las infecciones urinarias. Asimismo, se ha asociado con trastornos del vaciamiento vesical de tipo obstructivo, tales como valvas uretrales posteriores y también vejiga neurogénica. En este caso el reflujo se presenta de manera secundaria a estos eventos, por lo que se denomina reflujo secundario. Por otro lado el reflujo llamado primario resulta de un trastorno congénito a nivel de la unión ureterovesical, con deterioro en el mecanismo de válvula. Se acepta de manera general que los pacientes con RVU primario poseen de manera congénita un segmento ureteral submucoso corto, probablemente en relación a una ectopia lateral del orificio ureteral. Su función vesical es normal. Dado que la mayoría de los casos de RVU son detectados en lactantes o preescolares que son evaluados por problema de IVU, su incidencia no se conoce de manera precisa en la población general. Sin embargo, se estima una incidencia del 1% en la población pediátrica, y se considera en la actualidad como un evento anormal en el ser humano.

Numerosos estudios radiológicos que se han realizado en pacientes con IVU sintomática o asintomática han revelado la presencia de RVU hasta en un 50% de los casos (24,25,26). La gran mayoría de los casos se reportan en mujeres hasta en un 85%. Sin embargo, el riesgo de RVU en un hombre con IVU de repetición es significativo, reportándose hasta en un 30%. Mediante estudios de urografía excretora, se ha encontrado que los casos que manifiestan cicatrices renales se asocian a RVU hasta en un 90%. En los pacientes que son estudiados por sospecha de RVU entre un 30-60% de los casos manifiestan cicatrices renales en su primera evaluación. Los pacientes con infecciones

urinarias de repetición son más propensos a manifestar cicatrices renales que aquellos en los cuales se han documentado uno o dos eventos infecciosos. En pacientes que son estudiados por bacteriuria asintomática hasta un 20% manifiestan ya cicatrices renales y en la mayoría de los casos existe una asociación con RVU. La incidencia del reflujo asimismo, parece estar en relación a la edad, manifestándose tendencia a la resolución espontánea conforme avanza la edad dada la elongación del tunel intramural del ureter conforme el paciente crece y madura. Por ejemplo, se ha reportado la presencia de RVU en neonatos con IVU hasta en un 57% (25,27,28).

El RVU se clasifica de acuerdo a la "International Grading System", como RVU grado I aquel que manifiesta flujo retrógrado a través de un ureter no dilatado. El RVU grado II se refiere al llenado de un ureter no dilatado y de una pelvis renal no dilatada. El RVU grado III manifiesta ya dilatación de los sistemas colectores pero con morfología conservada. En el RVU grado IV los calices se encuentran deformados. El grado V de RVU se refiere a una dilatación masiva con deformidad importante del sistema colector (Dibujo 2)

DIBUJO 2
GRADOS DE REFLUJO VESICoureTERAL



I. 2.a FISIOPATOLOGIA DE LA NEFROPATIA POR REFLUJO

La pielonefritis atrófica se refiere a la clásica imagen radiológica de las cicatrices, retracción y distorsión de la arquitectura del parenquima renal. El término de nefropatía por reflujo (NR) enfatiza la relación clínica entre las imágenes radiológicamente demostrables de daño renal y la presencia de RVU en pacientes con hipertensión, azotemia y proteinuria. La causa exacta del daño renal es aún punto de controversia, pero parece ser que en la mayoría de los casos el daño se establece en una etapa temprana del padecimiento.

Se han descrito tradicionalmente 3 mecanismos fundamentales de producción de cicatrices renales (29,30):

1. RVU como manifestación de anomalías en el desarrollo embrionario del esbozo ureteral, que induce desarrollo anormal y formación de displasia. Una observación importante es que ha mayor grado de ectopia ureteral laterocraneal se observa un mayor grado de RVU. El grado de displasia renal se correlaciona también con posición ureteral anormal, como es el caso de los ureteros ectópicos que presentan displasia en segmentos del polo superior. Radiográficamente la displasia se observa similar a las cicatrices renales. Algunos autores como Mackie, sugieren que la distorsión de la morfología renal asociada con RVU no es una lesión adquirida sino que deriva de trastornos embriológicos. La ectopia ureteral lateral representa una desviación medial del esbozo ureteral a partir del conducto mesonéfrico. El esbozo ectópico impide el desarrollo del blastema renal principal, favoreciendo desarrollo del tejido localizado en la región terminal del cordón nefrogénico que culmina con la formación de zonas histológicamente displásicas que se observan frecuentemente en pacientes con RVU. Estos eventos se apoyan en el hecho de que algunos niños pequeños manifiestan cicatrices renales, sin haber manifestado nunca infecciones de las vías urinarias.
2. Existe evidencia de que la presencia de reflujo estéril por períodos prolongados pueda causar daño al parénquima mediante un mecanismo inmunológico. El antígeno que se ha involucrado con mayor frecuencia en esta reacción inmunológica es la proteína de Tamm-Horsfall. Aunque algunos estudios han encontrado anticuerpos contra esta proteína en

pacientes con reflujo, otros estudios no han demostrado complejos inmunes circulantes o depósito intrarrenal de inmunoglobulinas. El evento antes mencionado del hallazgo de cicatrices en pacientes sin historia previa de infección podría de alguna forma involucrar la presencia de reflujo estéril como causante del daño renal. No fue sino hasta 1960 cuando Hudson estudió a 20 pacientes, con diagnóstico radiológico de pielonefritis atrófica crónica y encontró la presencia de reflujo en todos los riñones dañados. De manera importante se enfatiza que 8 de los 20 pacientes no tenían historia de infecciones urinarias. Algunos estudios experimentales realizados por Sinclair en cerdos a los cuales se realizó meatotomía y plicación uretral, favoreciendo el flujo retrogrado de orina estéril, demuestran que estos riñones desarrollan daño parenquimatoso idéntico al daño reproducido en pacientes con RVU. Ransley y Ridson postularon además la interesante teoría de que el daño ocurre únicamente en papilas polares susceptibles de ser dañadas, por la presencia de reflujo intrarrenal. Las papilas en los polos se encuentran fusionadas formando estructuras compactas que presentan una superficie plana o cóncava al caliz. Los ductos papilares poseen orificios anchos que se abren de manera directa al área cribosa y son capaces de favorecer reflujo intrarrenal. Asimismo, se sugiere que este reflujo intrarrenal es capaz de producir efectos hidrodinámicos que persé inducen daño parenquimatoso y cicatrices renales. Algunos autores han propuesto que el daño se produce por el reflujo independientemente de la presencia de infección, sin embargo al parecer el daño ocurre de manera más rápida si existe infección asociada.

3. El daño renal es resultado del reflujo asociado a orina infectada que se deposita en una papila susceptible. El grado de nefropatía parece estar en relación directa al grado de respuesta inflamatoria a los antígenos bacterianos. Existen algunas áreas del riñón que permanecen radiológica y funcionalmente intactas a pesar de la persistencia de RVU y de IVU.

Smelli y colaboradores estudiaron 111 riñones drenados por ureteros con reflujo y demostraron en todos los casos de reflujo estéril un crecimiento normal de las nefronas. Casi en el 100% de los casos, que manifestaban además infección, se observó un retraso en el crecimiento de las unidades funcionales. En otros estudios se apoya aún más el hecho de que la formación de cicatrices se manifiesta casi siempre en riñones con reflujo asociado a

IVU. Aunque la mayoría de los autores apoyan el hecho de que las pielonefritis se desarrollan a partir de un foco ascendente de bacterias desde las vías urinarias bajas, se ha observado que aproximadamente el 40% de los pacientes menores de un año de edad y el 25% de los mayores de un año manifestarán reflujo vesicoureteral al tiempo del primer episodio de pielonefritis. Asimismo, se describen mecanismos bacterianos específicos de virulencia tales como la presencia de fimbrias (p-fimbria en el caso de *E. coli*), presencia de antígeno K, resistencia a factores bactericidas del suero, hemolisinas bacterianas, presencia de aerobactinas y la producción de ureasas. Se refieren como predisponentes otros factores relacionados de manera inherente al hospedero, como la formación de glucosaminoglucano hidrofílico como mecanismo antiadherente, el grupo sanguíneo con fenotipo P1, las inmunodeficiencias, entre otros. Se ha demostrado sin embargo, que en el caso de la nefropatía por reflujo estos factores predisponentes juegan un papel insignificante.

Podemos concluir de manera general que es posible que en el caso de RVU exista un desarrollo embriológico anormal que predisponga a la alteración (la minoría de los casos). Aunque existan evidencias de que el reflujo estéril es per sé capaz de inducir nefropatía por reflujo, la generalidad tiende a sugerir que en la mayoría de los casos el reflujo asociado a infección es la condición preponderante en el desarrollo de nefropatía.

Los riñones que manifiestan cicatrices contienen una menor cantidad de nefronas funcionales, y al parecer existe una relación proporcional entre el grado de cicatrización y la disfunción renal. La lesión histológica encontrada en la mayoría de los casos es la esclerosis glomerular focal y segmentaria. Las nefronas afectadas pierden su funcionalidad, mientras que las papilas no susceptibles, es decir, aquellas que se encuentran libres de desarrollar reflujo intarrenal, favorecen la persistencia de zonas intactas que se vuelven hiperfuncionantes. Esta condición favorece un aumento de la filtración por nefrona, lo cual daña la estructura integral de los glomerulos exacerbando la disfunción renal y favoreciendo la progresión al daño renal terminal.

I.2.b DIAGNOSTICO DEL RVU

El estándar de oro en el diagnóstico del RVU es el cistouretrograma miccional. De manera general esto implica la administración de medio de contraste a través de un cateter colocado en la vejiga urinaria. La vejiga es fotografiada durante la fase de llenado y durante la fase del vaciamiento. La imagen debe incluir de manera completa, uretra, vejiga y tracto urinario alto (29).

Existen 3 tipos fundamentales de cistouretrograma. El radiográfico que se realiza con medio de contraste radiopaco y en donde la imagen se obtiene mediante fluoroscopia a intervalos seriados. El cistouretrograma con radioisotopos en el cual se administra un radioisotopo y se obtiene una imagen mediante una cámara de emisión de isotopos. El medio puede administrarse vía vesical o intravenoso y el paciente es valorado una vez que el tracto alto se ha vaciado y que la vejiga se ha llenado. La mayor ventaja de este método es que la exposición de las gónadas a la radiación es menor. El cistouretrograma con radioisotopos indirecto es menos específico que el directo.

La valoración radiográfica inicial depende del sexo y del paciente, además de los síntomas asociados. De manera general, las mujeres se evalúan con radioisotopos y los varones con técnica radiográfica ya que la valoración uretral debe ser más específica. Las mujeres que manifiestan síntomas de disfunción del vaciamiento vesical deben ser valoradas con técnica radiográfica con el fin de detectar la presencia de divertículos y trabéculas vesicales.

El cistouretrograma es el método inicial de valoración en pacientes con IVU en quienes se sospecha la presencia de RVU, o en quienes la detección de reflujo cambiaría de manera crítica su manejo.

I 2.c TRATAMIENTO DEL RVU:

El manejo conservador es efectivo en la gran mayoría de los pacientes. Este consiste básicamente en 4 puntos fundamentales: (Tabla 6)

- 1.- Evaluación diagnóstica
- 2.- Evitar infección
- 3.- Manejo de las condiciones que evitan un vaciamiento vesical adecuado
- 4.- Vigilancia estrecha

TABLA 6
LINEAMIENTOS GENERALES DEL MANEJO CONSERVADOR
EN PACIENTES CON RVU

Tratamiento	
Hidratación	
Higiene de genitales	
Evitar constipación	
Manejo profiláctico con antimicrobianos	
Vigilancia periódica sin antimicrobianos	
Vigilancia	
Cultivos de Orina	mensualmente por 3 meses y después cada 3 meses
Estudios de imagen	cada 6 a 12 meses
Cistouretrograma miccional	cada año
Vigilancia ponderoestatural	cada 6 meses
Tensión arterial	cada 3 meses
Pruebas de función renal	cada 12 meses
Cistoscopia	cuando exista indicación
Estudio de urodinamia	cuando exista indicación
Gamagrafia con DTPA, DMSA	cada 12 meses

- Modificado de Ashcraft KE, Holder TM. Pediatric Surgery. 1993:624

La decisión de manejo quirúrgico deberá individualizarse. Los principios de la cirugía antirreflujo incluyen:

- 1.- Exposición y movilización del uretero
- 2.- Preservación minuciosa del flujo sanguíneo
- 3.- Presencia de un tunel largo y ancho (longitud/diámetro ureteral $> 0 = 5:1$)

Esto puede lograrse mediante diferentes procedimientos, tales como la Inyección subtrigonal, la detrusorrafia extravesical, avance transtrigonal, procedimiento de Hutch, de Leadbetter-Politano y de Paquin .

Se recomienda de manera muy general el manejo quirúrgico en niños mayores de 2 años con reflujos grado IV y V persistentes, ya que la posibilidad de que revierta es prácticamente nula.

Se citan en la tabla 7 algunas indicaciones absolutas y relativas de corrección quirúrgica.

TABLA 7
INDICACIONES DE CIRUGIA ANTIRREFLUJO

Absolutas

Infecciones repetitivas

Daño renal progresivo a pesar de manejo conservador

Intolerancia al manejo profiláctico

Falta de apego al manejo conservador

Reflujo grados IV-V

Relativas

Paciente adolescente

Falta de resolución después de 4 años de manejo conservador

Inserción ureterovesical no exitosa mediante endoscopia

- Modificado de Ashcrast KE, Holder TM. Pediatric Surgery. 1993:625

I 3 IMPORTANCIA DE LA DETERMINACION URINARIA DE ENZIMAS TUBULARES EN EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES RENALES.

El epitelio tubular renal exhibe un sistema lisosomal desarrollado y prominente tanto a nivel parenquimatoso, tubular y a nivel de la orina con una alta actividad de hidrolasas acidas. Varios estudios han demostrado la importancia de la medición de algunas enzimas tales como alfa-glucosidasa, gamma-glutamyltransferasa, B-hexosaminidasa, B2-microglobulina y N-acetil-B-glucosaminidasa en pacientes con patologías renales que predisponen a daño tubular, en particular en casos de uropatía obstructiva y en daño por nefrotoxicidad inducida por algunos medicamentos. Estas enzimas se liberan en respuesta al daño de células de los túbulos proximales. Asimismo se ha demostrado que concomitantemente a la elevación enzimática se observan otras anomalías tubulares tales como pérdida de la capacidad de concentración y acidificación de la orina. Se ha demostrado de igual manera que una vez corregidas las anomalías, como en el caso de la uropatía obstructiva,, en la toxicidad por medicamentos y en la insuficiencia renal aguda prerrenal, las enzimas suelen normalizarse, por lo que la enzimuria estaría representando un índice de daño y de recuperación tubular (31,32,33)

Las enzimas utilizadas en la detección de patologías renales deben según criterios previamente establecidos cumplir los siguientes requisitos (34):

- 1.- La enzima debe estar presente en altas concentraciones en el parenquima renal pero sus concentraciones deben ser significativamente menores e incluso indetectables en el tracto urinario inferior.
- 2.- Su peso molecular debe ser lo suficientemente alto de tal forma que las proteínas derivadas de otros órganos (excluyendo el riñón) y que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo no aparezcan en la orina aún cuando se encuentre elevada la permeabilidad de los glomerulos.

3.- Las modificaciones en la actividad de las enzimas a partir de bacterias y sedimento urinario deben ser mínimas de tal forma que no estén participando otras variables sobre la actividad enzimática que se está determinando.

4.- La actividad enzimática debe mantenerse estable por varios días a temperatura de 4 grados centígrados o -20 grados.

5.- Inhibidores o activadores de la enzima deben estar ausentes en la orina, o bien si estos se encuentran presentes deben tener la capacidad de ser dializados.

I.3.a N-ACETIL-B-GLUCOSAMINIDASA

Existen varias enzimas que se han propuesto como candidatas y que reúnen estos criterios incluyendo oxirreductasas, transferasas, peptidasas, y una variedad de glucosidasas incluyendo a la N-acetil-B-glucosaminidasa. Existen varios reportes que apoyan las propiedades de esta enzima y por sus características cumple con todos los criterios antes mencionados (32,35,36,37). La N-Acetil-B-glucosaminidasa es una enzima hidrolítica que actúa en los compuestos glucosilados. Se localiza fundamentalmente en la fracción lisosomal de las células de los túbulos renales y en una pequeña proporción en la fracción microsomal. Su peso molecular es de aproximadamente 130,000-140,000. La enzima no se filtra a través de los glomerulos por lo que la fracción detectada en la orina proviene exclusivamente de los túbulos (38,39).

Existen sin embargo, algunos estudios realizados en pacientes adultos y pacientes pediátricos en los cuales se correlaciona la elevación significativa de esta enzima con una variedad de padecimientos renales, incluyendo incluso aquellos con daño glomerular y aquellos con padecimientos agudos y crónicos. Es probable que en los padecimientos con daño parenquimatoso exista de manera concomitante un daño tubulointesticial que condiciona la excreción de la enzima.

Wellwood publicó en 1975 un interesante estudio en el cual incluye pacientes con pielonefritis crónica, glomerulonefritis crónica, mieloma renal, nefropatía diabética, insuficiencia renal aguda prerrenal, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, en quienes realizó determinaciones de la enzima en orina de

24hrs y midió en todos los casos la relación N-acetil-B-glucosaminidasa-creatinina urinaria. Consideró 17 pacientes controles sanos en quienes realizó las mismas determinaciones. En este último grupo, logró demostrar una menor variación en los resultados cuando estos son expresados por gramo de creatinina urinaria, esto con el fin de compensar la concentración o dilución debida a los rangos de variación en la producción de orina. En los casos que estudió con alteración renal concluye de la misma manera que la expresión de la enzima por gramos de creatinina urinaria reduce los efectos de la variación del flujo urinario sobre la actividad enzimática medida. Demostró comparando las determinaciones urinarias en un lapso de 24hrs de recolección de la muestra y con muestras tomadas al azar (utilizando en cada caso la relación enzima urinaria-creatinina urinaria) que no existe una variación significativa, por lo que las determinaciones pueden realizarse de una muestra obtenida al azar con el fin de agilizar la metodología del estudio (32). Asimismo, demostró en 36 pacientes con daño renal agudo y crónico que la medición de la actividad de n-acetil-B-glucosaminidasa es un indicador sensible de daño renal, por lo que puede utilizarse como parámetro de monitorización de patología renal. Otros estudios han incluso sugerido que los niveles de actividad enzimática son directamente proporcionales al grado de daño renal (31)

En 1978 Kunin publicó un estudio en el cual realizó determinaciones de la relación N-acetil-B-glucosaminidasa-creatinina urinaria en población general y en pacientes con diversas enfermedades renales. Sus resultados sugieren que esta relación es relativamente constante durante toda la niñez y en la edad adulta exceptuando los primeros 2 años de vida y edades superiores a los 56 años. En los lactantes esto puede explicarse probablemente por la baja excreción de creatinina urinaria que pudiera estar en relación a la pequeña masa corporal y a la baja tasa de filtración glomerular. En este estudio se incluyeron pacientes con las siguientes patologías renales: enfermedades glomerulares, enfermedades sistémicas con componente importante de vasculitis, enfermedades tubulointersticiales, padecimientos condicionantes de hipertensión arterial, postransplantados renales, insuficiencia renal terminal, uropatía obstructiva, RVU grave, entre otros. En este caso fueron identificados dos grupos de pacientes con actividad enzimática urinaria elevada, aquellos con daño glomerular y aumento en la excreción de

proteínas en orina y aquellos con daño tubular secundario a trastornos estructurales o metabólicos. Pacientes con otras alteraciones tales como enfermedad glomerular no proteinúrica, hipertensión, hipoparatiroidismo, fosfaturia renal o infecciones no recientes del tracto urinario manifestaron niveles enzimáticos dentro de rangos normales. Llama la atención que en padecimientos glomerulares exista elevación de N-acetil-B-glucosaminidasa, ya que esta es una enzima con peso molecular que rebasa el peso molecular de las proteínas que se ha demostrado pueden ser filtradas a nivel glomerular. El hallazgo de la elevada enzimuria en pacientes con padecimientos tubulointersticiales que no manifiestan proteinuria apoya el hecho de que la proteinuria no contribuye a la enzimuria. En este estudio se demuestra una enzimuria significativa en 38 de los 81 pacientes incluidos con patología renal. Entre los pacientes con alteración fundamentalmente glomerular existe una marcada correlación entre enzimuria y proteinuria. En los pacientes con daño tubulointersticial la enzimuria es significativa aún en ausencia de proteinuria (40).

Existen asimismo estudios que han tratado de correlacionar los niveles elevados de esta enzima con la presencia o no de RVU. Los reportes siguen siendo controversiales. En un estudio publicado por Johnson en 1990 (41), se sugiere la utilidad de la determinación N-acetil-B-glucosaminidasa como un índice sensible de detección de RVU en pacientes con cistitis como manifestación clínica; en este grupo se logró demostrar reflujo grado II-V. En los 75 pacientes en los que no se demostró reflujo se encontró elevación de la enzima solo en 15 con una p menor de 0.003. De los pacientes que mostraron niveles normales de la enzima 98.4% mostraron también normalidad en los estudios radiológicos a los que fueron sometidos (Ultrasonido renal, urografía excretora y cistouretrograma miccional). En este estudio la determinación de la enzima no fue útil para demostrar la localización de la infección (cistitis o pielonefritis).

Asimismo Carr en 1991 publicó un estudio donde compara las diferentes concentraciones urinarias de la enzima con diversos grados de reflujo, sugiriendo que la enzimuria es significativa en grados avanzados de reflujo, en particular grados II-V (42).

De la misma manera otros autores han sugerido el aumento de esta enzima en pacientes con grado avanzado de reflujo (IV y V) con orinas esteriles (43).

En 1994 Tomlinson publicó un trabajo en el cual estudió pacientes con historia de RVU sin evidencia de cicatrices renales (n=40), pacientes con historia de RVU y cicatrices renales (n=93) y pacientes con historia previa de IVU, con tracto urinario sin alteraciones radiológicas (n=10). Realizó mediciones urinarias de proteína fijadora de retinol, albumina y N-acetil-B-glucosaminidasa a cada pacientes. Todos los pacientes se encontraban libres de infección. Se notó una elevación significativa de N-acetil-B-glucosaminidasa en pacientes con presencia de cicatrices renales asociadas a reflujo. La excreción de albumina no se vió afectada por la presencia o ausencia de RVU. La elevación urinaria de proteína fijadora de retinol se correlacionó más con la presencia de cicatrices renales. Se concluye en esta publicación que la disfunción tubular es común en pacientes con cicatrices renales bilaterales y que usualmente precede la fuga glomerular de proteínas. La disfunción tubular es probablemente el resultado de una hiperperfusión de las nefronas en presencia de cicatrices renales bilaterales (44). Este estudio demuestra, que la elevación de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa, se asocia de manera más importante a la presencia de reflujo vesicoureteral.

Actualmente existe la tendencia a considerar útil la determinación de la enzima en el estudio de vigilancia del RVU, ya que se ha sugerido su participación en el diagnóstico de reflujos de grado importante, aunque probablemente sea también útil en el estudio abierto en poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (45,46).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.- La IVU es un problema frecuente de consulta a nivel pediátrico. Se estima que existe un rango de prevalencia de IVU dependiendo de la edad que varía entre un 1 y un 3% en población pediátrica general. Se ha calculado que aproximadamente un 5% y en algunas series se reporta hasta un 50% de los pacientes con IVU tienen RVU asociado como causa predisponente (24,25,26). El RVU continúa siendo el factor de riesgo por parte del hospedero más importante en la etiología de la pielonefritis en la edad pediátrica. El riesgo de desarrollar cicatrices renales se relaciona directamente con el grado de reflujo.

2.- Dada la prevalencia tan variable de RVU, se considera de manera general que no está justificada la realización de estudios invasivos de manera rutinaria a todos los pacientes con IVU. Algunos autores han utilizado la determinación urinaria de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en la detección de RVU (41,42,43), debido a que es un estudio no invasivo y de fácil realización. Consideramos por lo tanto importante valorar la sensibilidad y especificidad de esta enzima en el diagnóstico de RVU en nuestra población, para ver si ésta puede ser utilizada como prueba de escrutinio en pacientes que están siendo estudiados por problema de IVU de repetición, con el fin de establecer en base a los niveles de la enzima, si el paciente debe ser sometido a estudios radiológicos invasivos.

3.- Se han realizado estudios clínicos en los que se comparan los niveles de la enzima en pacientes sanos y en pacientes con reflujo (40,41,42,43,44). Sin embargo no se ha establecido mediante un estudio analítico cual es el nivel de la enzima que pueda distinguir pacientes sanos de pacientes con la enfermedad. Consideramos que es importante determinar cual es el punto de cohorte que debe considerarse para que la elevación de la enzima pueda utilizarse como una prueba diagnóstica de reflujo

III. JUSTIFICACION

Se estudian en promedio un total de 400 pacientes al año con Diagnóstico de IVU en el servicio de Urología del Hospital Infantil de México. Dada la dificultad para lograr un diagnóstico preciso con los métodos disponibles (cultivos cuantitativos, toma de muestras, inespecificidad de los síntomas clínicos), en pocas ocasiones se corrobora la IVU. La gran mayoría de los pacientes en quienes se sospecha un problema de IVU de repetición y que

son estudiados fuera del servicio de urología son sometidos a la realización de estudios radiológicos especiales tales como ultrasonografía, urografía excretora y cistoureterograma miccional de rutina.

Este interés ha surgido a raíz de la morbilidad y el costo que generan los estudios radiológicos que se utilizan en la evaluación del tracto urinario. Resulta por lo tanto necesario establecer criterios no invasivos que puedan en un momento dado sugerir qué pacientes se encuentran en riesgo de manifestar patologías potencialmente tratables y que estén en riesgo latente de desarrollar daño renal irreversible.

Estudios experimentales y clínicos han demostrado la relación que existe entre la elevación de la enzima N-acetil-B-Glucosaminidasa y la presencia de RVU (40,41,42,43,44). Ya que el Hospital Infantil de México es un Hospital de referencia de pacientes con esta patología, consideramos que contamos con una población suficiente para estudiar pacientes sanos y con RVU, y establecer mediante comparaciones en ambos grupos los niveles de la enzima que podrán ser considerados normales y cuales sugerirán la presencia de RVU. Los estudios previamente realizados, toman como controles pacientes sanos a quienes se determina la enzima y posteriormente se grafica una "curva de normalidad", contra la cual se comparan los resultados obtenidos en pacientes enfermos. Sin embargo, actualmente se sabe que ésta no es la forma ideal de analizar la utilidad de una prueba diagnóstica. Para fines de esta tesis, compararemos los resultados en pacientes sanos y enfermos, con el fin de establecer el punto de cohorte óptimo, para obtener la mayor sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica que estamos considerando. En caso de resultar una prueba útil en el diagnóstico de RVU, podremos utilizarla como método no invasivo y evitar así la realización de estudios costosos de manera rutinaria a todos los pacientes.

IV. HIPOTESIS

1.- La enzima N-acetil-B-glucosaminidasa se encuentra elevada en orina en todos los casos de RVU, asociado o no a la presencia de IVU aguda

V. OBJETIVO GENERAL

1.- Evaluar en la población pediátrica del Hospital Infantil de México si la elevación urinaria de N-acetil-B-glucosaminidasa se correlaciona en todos los casos con la presencia de RVU, de tal forma que ésta pueda ser utilizada como un índice predictivo no invasivo que catalogue al paciente como candidato para la realización de estudios radiológicos especiales, en particular Cistoureterograma miccional.

VII. OBJETIVO PARTICULAR

Para los fines de estas tesis se considerará el siguiente objetivo:

1.- Establecer en base a los niveles urinarios de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en pacientes voluntarios sanos y pacientes con reflujo vesicoureteral un punto de cohorte óptimo para considerar la prueba como una prueba diagnóstica sensible y específica en el diagnóstico de RVU.

VII. CALCULO DE MUESTRA.

Para fines del objetivo particular se considerará una muestra de 40 pacientes controles sanos, 7 pacientes con reflujo vesicoureteral, y 4 pacientes con antecedente de infección urinaria sin reflujo vesicoureteral, como mínima significativa para establecer un punto de cohorte.

VIII. MATERIAL Y METODOS.

a) Diseño general del estudio : (Ver cuadro 3)

Esta tesis forma parte de un estudio Cohorte Longitudinal Prolectivo, en el cual se incluirán un total de 120 pacientes entre los 0 y 18 años de edad, de ambos sexos, que acudan a los servicios de consulta externa de Urología , Consulta Externa de Medicinas y Consulta de Urgencias con los diagnósticos de IVU aguda, o bien que sean enviados para ser estudiados por historia de IVU de repetición. Para fines de este trabajo se considerarán pacientes voluntarios sanos y pacientes con reflujo vesicoureteral con el fin de calcular un punto de cohorte de los niveles de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa para considerarla una prueba diagnóstica de esta enfermedad.

b) Definición de los grupos de estudio:

Grupo A: corresponderá al grupo de pacientes sanos que se utilizarán para establecer un control interno y estandarizar la técnica de medición de N-Acetil-B-Glucosaminidasa. Una vez teniendo los niveles de la enzima en estos pacientes, se compararán con los niveles encontrados en pacientes con RVU.

Grupo B: corresponderá al grupo de pacientes que tengan antecedente de IVU y en quienes se haya corroborado mediante cistouretrografía la presencia de reflujo vesicoureteral.

Grupo C: corresponderá al grupo de pacientes con antecedente de IVU y en quienes se haya descartado mediante cistouretrografía la presencia de reflujo vesicoureteral.

c) Diseño de estudio para el grupo A:

Este grupo corresponderá al grupo de pacientes sanos, con los cuales se creará un control interno. Se les realizará de manera transversal una determinación de la enzima N-acetil-B-glucosaminidasa en orina. Se compararán los valores en pacientes sanos y pacientes con RVU para establecer el punto de cohorte óptimo.

e) Criterios de inclusión para el grupo A:

Se incluirán 40 pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes de ambos sexos entre los 0 y 18 años de edad
- Pacientes con historia negativa de IVU corroborada desde el punto de vista clínico y laboratorial por EGO y/o urocultivo
- Ausencia de infección aguda en el momento del estudio corroborada por clínica y por la presencia de EGO sin alteraciones y urocultivo negativo.
- Ausencia de patología urológica de cualquier tipo mediante interrogatorio y exploración física
- Ausencia de enfermedad sistémica aguda o crónica

f) Criterios de exclusión para todos los grupos:

- Malformaciones o patología renal de cualquier tipo previamente demostrada
- Alergia al medio de contraste
- Hoja de consentimiento no firmada

g) Criterios de eliminación para todos los grupos:

- Presencia de complicaciones durante alguno de los procedimientos
- Paciente que no cuente con los estudios completos que se realizarán en cada fase
- Pacientes que manifiesten durante la segunda y tercera fase del estudio persistencia de IVU a pesar de haberse instituido tratamiento profiláctico.

CUADRO 3.
DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO
FASES DE ESTUDIO PARA EL GRUPO DE PACIENTES CON ANTECEDENTE
DE IVU DE REPETICIÓN O IVU AGUDA.

<p>FASE INICIAL Se incluyen: a) Pacientes con IVU aguda corroborada.</p> <p>b) Pacientes con Historia de infecciones urinarias recurrentes en los que se sospeche clínicamente RVU</p> <p>c) Pacientes con diagnóstico corroborado de RVU con o sin IVU aguda en el momento del estudio</p> <p>Se realiza determinación niveles urinarios de N-Acetil B-Glucosaminidasa, EGO, Urocultivo y creatinina urinaria</p>	<p>SEGUNDA FASE</p> <p>Después de un mes de Tratamiento antimicrobiano Se realiza Cistouretrograma en pacientes libres de infección</p>
---	--

d) Metodología:

Se realizará un interrogatorio dirigido en búsqueda de antecedentes familiares o personales de afección urológica o IVU. Se realizará una exploración física completa.

Se recolectará en cada caso una muestra de orina mediante sondeo vesical (pacientes menores de 2 años o pacientes sin control de esfínteres) o bien mediante chorro medio, previa asepsia de la región. Se destinará la muestra para la realización de los siguientes estudios:

- Examen General de Orina
- Urocultivo cuantitativo

- Determinación urinaria de los niveles de N-Acetil-B-Glucosaminidasa (nmol/ml/min)
- Determinación de creatinina urinaria (mg%)

Las muestras serán almacenadas en viales de plástico a -80°C hasta su procesamiento.

Se realizará a cada muestra de orina la determinación de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa mediante método previamente descrito por Maruhn (47). Brevemente, a un tubo de Eppendorf conteniendo 0.25ml de una solución de 10mM de 4 -nitrofenil-N-acetil-B-Glucosaminidasa (pH 4.15), se le agregan 0.250ml de orina. La mezcla se incuba a 37°C durante 15 min. La reacción se termina con 0.25ml de una solución amortiguadora de 2-metil-propan-1-ol/HCl (pH 10.25). Se toma la lectura a 405nm usando un fotocolorímetro. La reacción es estable en los siguientes 30min de amortiguaria. El valor se ajusta a la creatinina urinaria y se expresa como unidades por mg de creatinina (U/mg).

La técnica se encuentra ya montada y se realizará el estudio en colaboración con el Departamento de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

Se determinará en cada caso la creatinina urinaria con el propósito de expresar los valores de la actividad de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en nmoN-Acetil-B-Glucosaminidasa/mg% de creatinina urinaria, con el fin de disminuir la variación que existe en el flujo urinario, ya que se tomará una muestra aislada.

Para la realización del cistouretrograma la preparación del paciente incluirá la explicación inicial del procedimiento a los padres y al paciente. Se realizará mediante técnica estéril asepsia de la región genital y se introducirá un cateter flexible, generalmente 8 Fr (sonda de alimentación) y 5 Fr para pacientes lactantes. Para disminuir la molestia se aplicará sobre el meato uretral y el cateter gel con lidocaína. La orina recolectada durante la cateterización podrá ser utilizada para urinalisis o cultivo en caso de que estos no se hayan podido coleccionar mediante chorro medio. Una vez lograda la cateterización se

instilará por gravedad mediante un equipo de infusión el medio de contraste. La altura del reservorio no deberá rebasar los 100cm.

Las tomas se realizarán mediante fluoroscopia e incluirán:

1.- Proyección oblicua de la unión ureterovesical hasta el final del llenado vesical

2.- Proyecciones uretrales durante toda la fase de vaciamiento

3.- Proyección de la vejiga al final del vaciamiento

4.- Proyección de cada fosa renal al final del vaciamiento y proyección del reflujo máximo

Se realizarán mediciones de la capacidad vesical, adaptabilidad vesical, presión miccional, orina residual y la presencia de reflujo.

h) Definición de las unidades de medida:

Variables universales:

Edad: será expresada en meses

Sexo: expresado como femenino o masculino

• *Variables independientes:*

IVU: se considerará IVU la presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad características para los diferentes grupos de edad aunado a la presencia de datos laboratoriales positivos tales como EGO alterado caracterizado por la presencia de 10 leucocitos o más y la presencia de bacteriuria asociada (14,15,16,18,19)

Un urocultivo se considerará positivo con una cuantificación de más de 50,000 UFC/ml de un solo germen, según criterios establecidos (19).

Dado que se ha demostrado que la presencia de piuria asociada a bacteriuria manifiesta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96.5%, con un valor predictivo negativo del 99% (19), se considerará el diagnóstico de IVU cuando el paciente se

encuentre sintomático y manifieste piuria y bacteriuria aún cuando el urocultivo sea negativo. La presencia de nitritos apoyará el Dx de IVU ya que se ha demostrado su poca sensibilidad, pero especificidad adecuada para el diagnóstico de esta enfermedad.

Reflujo Vesicoureteral: Mediante técnica previamente mencionada se someterá a cada paciente a la realización de un Cistouretrograma miccional que es el estudio de elección para el diagnóstico de esta enfermedad (29). Se considerará según la “International Classification of Vesicoureteral Reflux”, (International Reflux Study Committee), Pediatrics 1981 (48).

El grado de reflujo de la siguiente manera:

Se considera Grado I de Reflujo la presencia retrograda de flujo a través de un ureter no dilatado. El Grado II se refiere al llenado de un ureter no dilatado y de una pelvis renal no dilatada. El Grado III manifiesta datos de llenado con dilatación de los sistemas colectores con anatomía conservada. El Grado IV se presenta con dilatación y deformación de los sistemas colectores. En el Grado V existe pérdida franca de la anatomía con presencia de dilataciones tortuosas del sistema colector.

Se clasificará a cada paciente según estas especificaciones en caso de presencia de RVU. En caso de no manifestar reflujo se considerará como un Cistouretrograma negativo.

- *Variable dependiente*

N-Acetil-B-Glucosaminidasa: Se realizará en cada caso la determinación urinaria de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa mediante el método colorimétrico descrito por Maruhn (47). Se realizará la medición de la creatinina urinaria y se expresará la relación N-Acetil-B-Glucosaminidasa/creatinina urinaria en UI/mg, con el fin de minimizar los efectos de las variaciones del flujo urinario. En base a las determinaciones en niños sanos se compararán los niveles en niños con RVU, para definir un punto de cohorte óptimo para que los niveles de la enzima puedan ser utilizados como prueba diagnóstica de esta enfermedad.

i) Tipo de estudio:

Estudio Transversal Analítico.

j) Definición del plan de procesamientos y presentación de la información:

Se realizará una base de datos en el programa D-Base para la recolección. El análisis se realizará mediante el vaciamiento de datos en el programa EPI INFO 6.

Para el grupo A se graficarán los valores obtenidos con el fin de determinar si se trata de una curva de distribución normal. Mediante una ecuación de regresión lineal se graficarán todos los puntos para valorar si existe una tendencia de la actividad enzimática.

Una vez obtenidas las determinaciones en los diferentes grupos de pacientes se realizarán comparaciones entre los grupos A y B, mediante una tabla de dos por dos, con el fin de calcular la sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo y negativo de la elevación de la enzima como prueba diagnóstica de RVU. Se realizará mismo procedimiento para comparar a los pacientes con antecedente de IVU con y sin RVU corroborado por cistouretrógrama. Los resultados serán graficados mediante curvas ROC.

Se realizarán dichas comparaciones a diferentes puntos de cohorte para establecer el óptimo que pueda ser utilizado como valor de referencia para clasificar pacientes sanos de pacientes con RVU.

k) Financiamiento:

Los costos serán financiados en su totalidad por el Hospital Infantil de México.

El costo total del reactivo y el equipo para la determinación de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa será cubierto por el fondo del servicio de Urología para proyectos de investigación.

IX. RESULTADOS.

Se estudiaron pacientes de ambos sexos, entre los 0 y 18 años de edad, en un período de 5 meses (agosto de 1997-diciembre de 1997), de los servicios de Urología, Consulta Externa de Urgencias y Consulta Externa de Medicinas del Hospital Infantil de México. Se incluyeron pacientes voluntarios sanos, y pacientes con antecedente de infección urinaria con o sin infección aguda en el momento del estudio. Se realizó en todos los pacientes con antecedente de IVU cistouretrógrama miccional. De acuerdo al resultado de éste, se clasificaron posteriormente en dos grupos. El grupo B que correspondió a pacientes con diagnóstico de RVU, y el grupo C que correspondió a pacientes sin RVU.

Se estudiaron un total de 52 pacientes de los cuales 41 correspondieron al grupo de controles sanos (A=41), 7 al grupo pacientes con RVU (B=7) y 4 pacientes correspondieron al grupo de pacientes con antecedente de IVU en quienes no se corroboró la presencia de RVU (C=4). En la Tabla 8 se muestran los datos demográficos de los 3 grupos:

TABLA 8
Datos demográficos de los pacientes.

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n(%)	No.Total
SEXO				
Masculino	30(73.1%)	2(28.5%)	0	32
Femenino	11(26.8)	5(71.4%)	4(100%)	20
EDAD (meses)				
Promedio	69	65	78.75	
Mediana	60	58	45	

De los 41 pacientes controles 11 correspondieron al sexo femenino y 30 al sexo masculino. Ninguno manifestó antecedentes familiares de patología urinaria. En ninguno se había corroborado por clínica o por laboratorio IVU. Se descartó por interrogatorio en todos los casos presencia de infección aguda o crónica de cualquier tipo. La exploración física fué normal en todos los casos. El rango de edades varió entre 1 y 216 meses con un promedio de 69 meses, una desviación estandar de 48meses y una mediana de 60meses. Se realizó Examen General de Orina a todos los pacientes los cuales se reportaron sin leucocituria, sin bacteriuria u otra alteración. Los urocultivos en todos los casos fueron negativos. Se realizó a cada paciente determinación urinaria de la actividad de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa y de creatinina urinaria.

Se muestra a continuación el Histograma de frecuencia de actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa, calculándose un intervalo de clase de 55, que cumple los criterios de la Regla de Sturges mediante la siguiente fórmula:

$$W = R/k$$

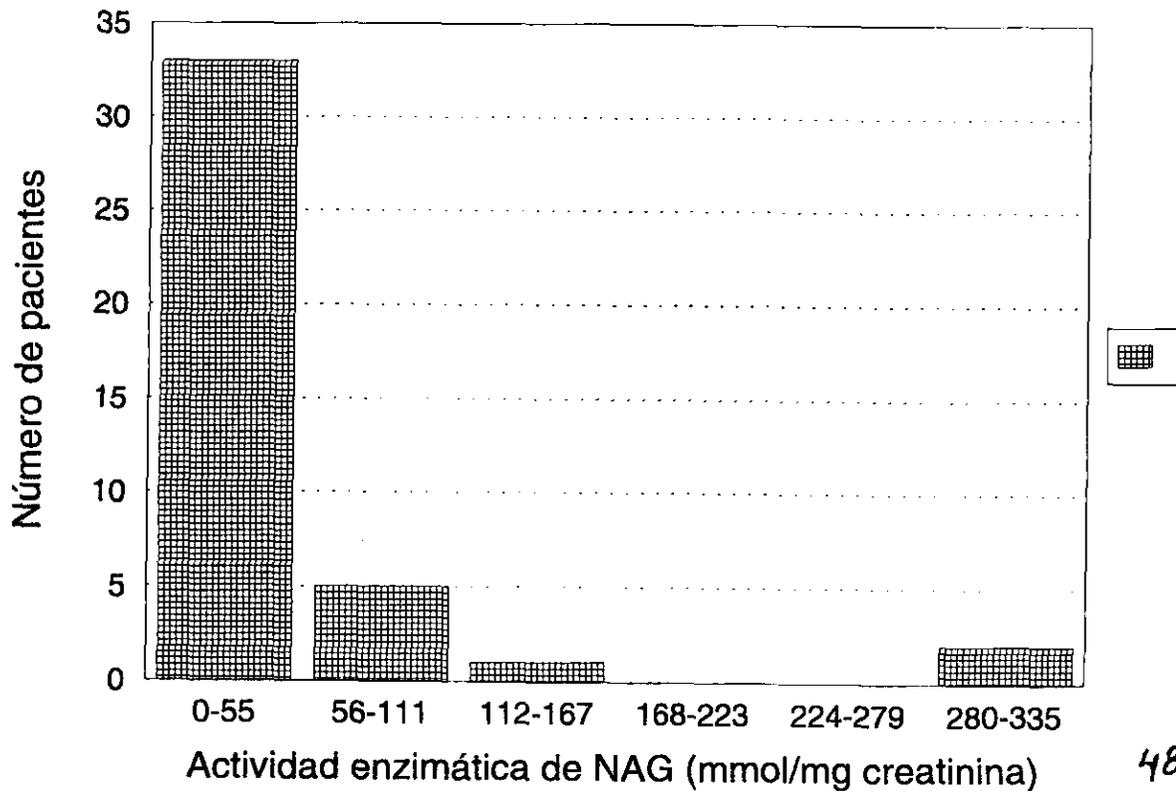
donde W = Intervalo de clase

$$k = 1 + 3.322(\log 10) = 6$$

R = Valor máximo de N-Acetil-B-Glucosaminidasa (333 nmol/mg creatinina)

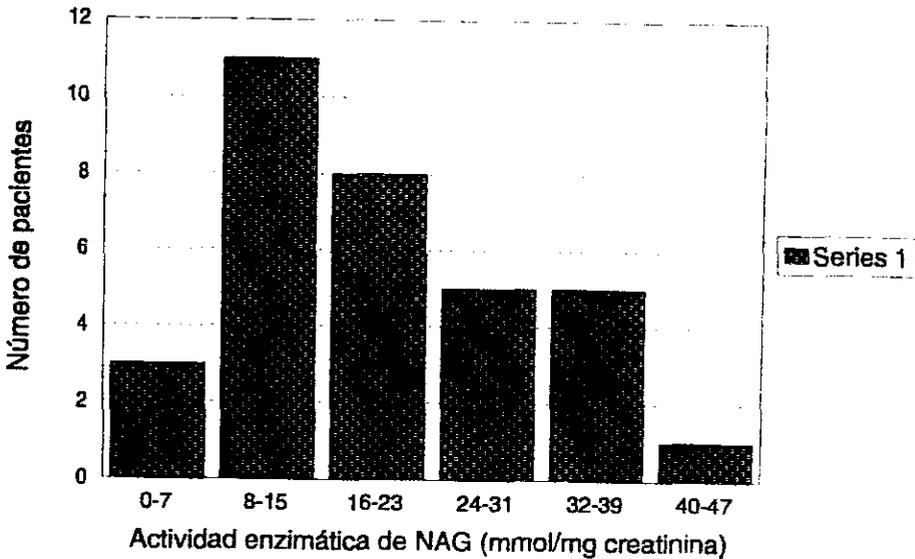
Se calcula un intervalo de clase W=55

Histograma de frecuencia de la actividad enzimática de N-Acetil-beta-glucosaminidasa (NAG)



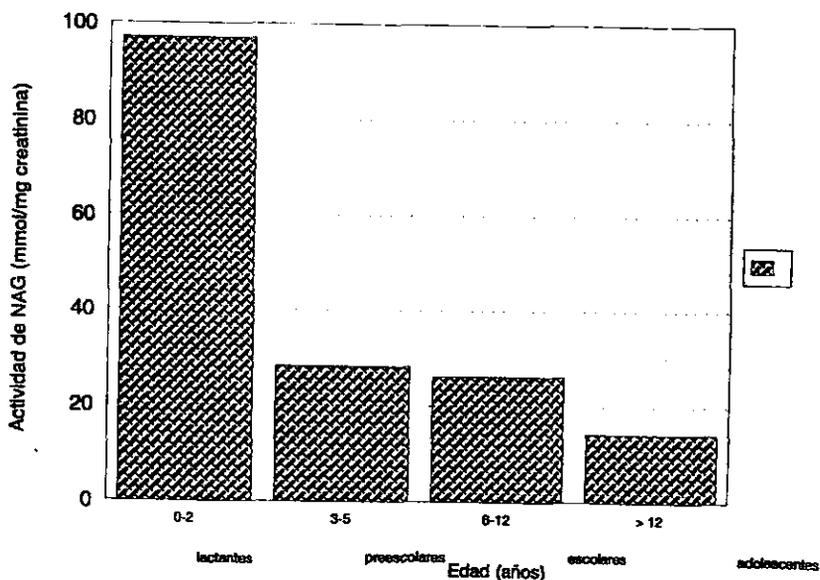
Se muestra a continuación el Histograma de frecuencia de la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa comprendido en el primer intervalo de clase (valores comprendidos entre 0-55nmol/mg creatinina urinaria), donde se sitúan la mayoría de los pacientes (n=33). Se calcula una $k=6$ con intervalo de clase de 7. Se cumple adecuadamente la Regla de Sturges.

Histograma de frecuencia de la actividad enzimática de N-Acetil-beta-glucosaminidasa (NAG)

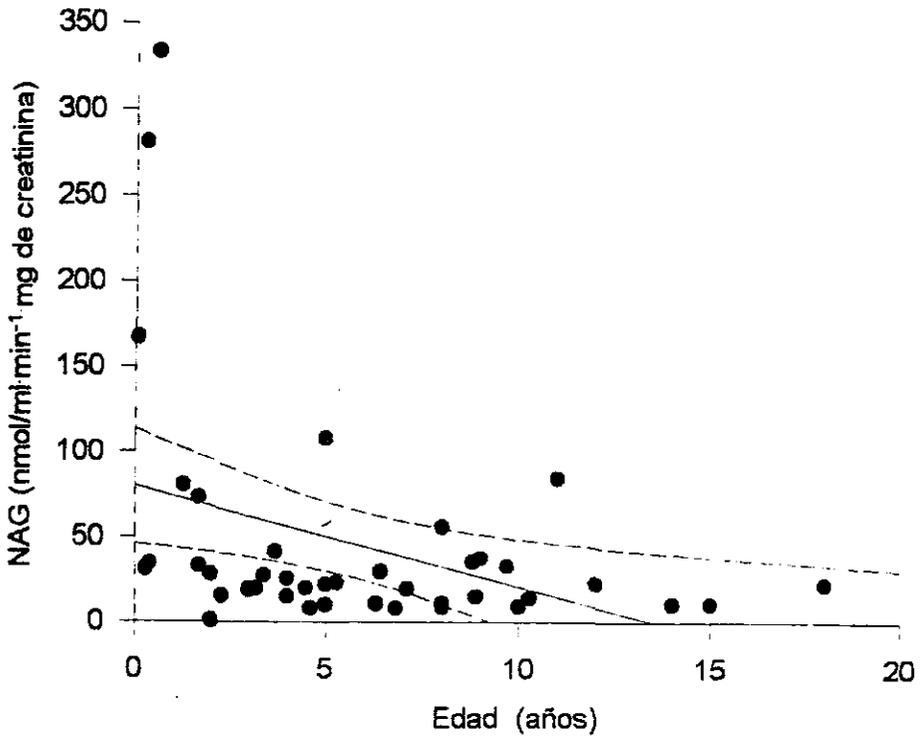


Se muestra a continuación el Histograma de frecuencia en función de la edad de la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa para cada grupo de pacientes: lactantes, preescolares, escolares y adolescentes.

Histograma de frecuencia de la actividad enzimática de N-Acetil-beta-glucosaminidasa (NAG) en función de la edad



Se muestra a continuación la curva de actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en el grupo de pacientes controles, mediante ecuación de regresión lineal y con intervalos de confianza del 95%



ANALISIS ESTADISTICO PARA LA UTILIZACION DE N-ACETIL-B-GLUCOSAMINIDASA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE REFLUJO VESICoureTERAL.

El objetivo de este estudio fue crear una población de pacientes controles sanos y comparar el comportamiento de la actividad enzimática en éstos y en pacientes con patología urinaria. Se incluyeron en el grupo B, 7 pacientes con RVU y en el grupo C, 4 pacientes con antecedente de infección urinaria en quienes se descartó RVU mediante cistoureterograma miccional.

Se muestran a continuación las características del comportamiento de la enzima en pacientes de los grupos B y C.

TABLA 9
GRUPO B
PACIENTES CON REFLUJO VESICoureTERAL

	Edad (meses)	NAG/creatinina urinaria (nmol/mg creatinina)
Promedio	65	63.46
Mediana	58	62.14
Mínimo	24	3.77
Máximo	108	150.0

NAG: N-Acetil-B-Glucosaminidasa

TABLA 10
GRUPO C
PACIENTES CON ANTECEDENTE DE IVU SIN RVU

	Edad (meses)	NAG/creatinina urinaria (nmol/mg creatinina)
Promedio	78.75	27.45
Mediana	45	19.96
Mínimo	21	8.15
Máximo	204	61.75

NAG: N-Acetil-B-Glucosaminidasa

Se realizó el calculo de la sensibilidad y especificidad de la elevación de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa como prueba diagnóstica de RVU en 3 puntos diferentes de cohorte (7.99nmol/mgcreatinina, 16.12nmol/mg creatinina y 62.14nmol/mg creatinina), para lo cual se incluyeron el total de los pacientes estudiados. (Tabla 11)

TABLA 11
ANALISIS ESTADISTICO DE LA PRUEBA DIAGNOSTICA
EN VARIOS PUNTOS DE COHORTE.
SE COMPARAN PACIENTES SANOS Vs PACIENTES CON RVU

Punto de Cohorte NAG (nmol/mg creat)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN
7.99	85.7	7.3	13.6	75
16.12	71.4	34.1	15.6	87.5
62.14	57.1	82.9	36.3	91.8

VPP: Valor predictivo positivo
 VPN: Valor predictivo negativo

Al comparar el grupo de controles sanos y de pacientes con RVU se calcula mediante una tabla de dos por dos para el punto de cohorte de 62.14nmol/mg creatinina, una sensibilidad del 57.1% y una especificidad del 82.9%, con un valor predictivo positivo de 36.3 y un valor predictivo negativo de 91.8. (Tabla 12, Curva ROC)

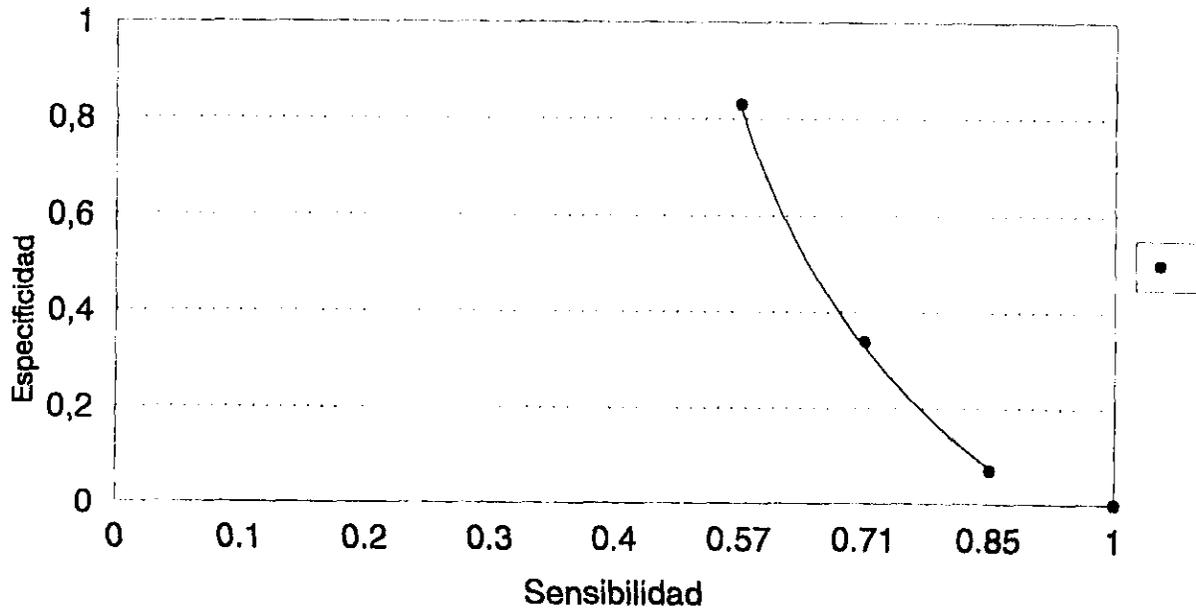
TABLA 12
ANALISIS ESTADISTICO DE LA PRUEBA EN UN PUNTO
DE COHORTE DE 62.14 nmol/mg creatinina (pacientes sanos Vs RVU).

		Estandar de Oro RVU (Cistouretrograma)			
		+	-		
Niveles de NAG (nmol/mg cr) +	+	4 VP a	7 b FP	11	TP
	-	3 FN c	34 d VN	37	TN
		7 TPV	41 TNV		

Sensibilidad=VP/TPV= 57.1%
 Especificidad=VN/TNV= 82.9%
 VPP=VP/TP=36.3
 VPN=VN/TN=91.8

- * VP: verdaderos positivos
- * FP: falsos positivos
- * FN: falsos negativos
- * VN: verdaderos negativos
- * TP: total de positivos
- * TN: total de negativos
- * TVP: total de positivos verdaderos
- * TNV: total de negativos verdaderos

Sensibilidad y especificidad de NAG como prueba diagnóstica de RVU en diferentes puntos de cohorte



Curva ROC (sanos vs. RVU)

Al comparar el grupo de pacientes con RVU y los pacientes con antecedente de infección urinaria sin RVU demostrado por cistouretrograma, en el mismo punto de cohorte, y mediante una tabla de dos por dos, se encuentra una sensibilidad de la prueba para diagnóstico de RVU de 57.1% y una especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100 y un valor predictivo negativo de 57.1. De los 4 pacientes en el grupo C se demostró infección urinaria en 1, el cual mostró niveles de la enzima por debajo de 62.14nmol/mg creatinina. (Tabla 13, Curva ROC)

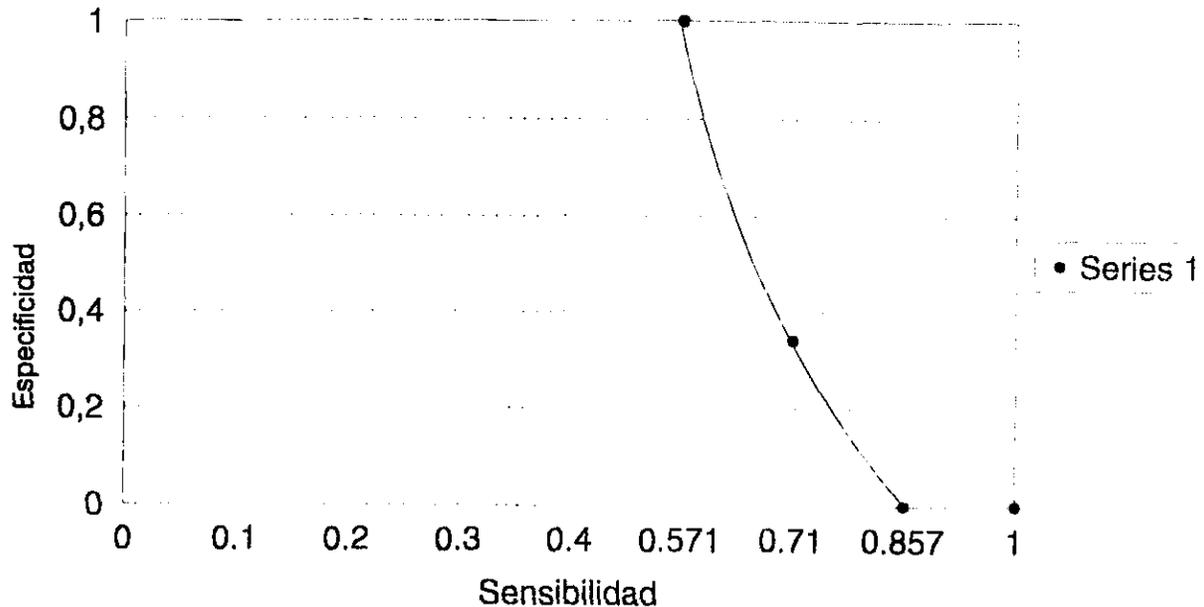
TABLA 13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA PRUEBA EN UN PUNTO DE COHORTE
DE 62.14 nmol/creatinina urinaria. (Pacientes con IVU sin RVU y con RVU)

		Estandar de Oro RVU (Cistouretrograma)		
		+	-	
Niveles de NAG (nmol/mg cr)	+	4 VP a	0 b EP	4 TP
	-	3 c FN	4 d VN	7 TN
		7 TPV	4 TNV	

Sensibilidad=VP/TPV= 57.1%
 Especificidad=VN/TNV= 100%
 VPP=VP/TP=100
 VPN=VN/TN=57.1

- * VP: verdaderos positivos
- * FP: falsos positivos
- * FN: falsos negativos
- * VN: verdaderos negativos
- * TP: total de positivos
- * TN: total de negativos
- * TVP: total de positivos verdaderos
- * TNV: total de negativos verdaderos

Sensibilidad y especificidad de NAG como prueba diagnóstica de RVU en diferentes puntos de cohorte



Curva ROC (IVU sin RVU vs. RVU)

La prevalencia de RVU obtenida en este estudio considerando el total de pacientes que se ingresaron al estudio por antecedente de infección urinaria ($n=11$), es de 63.6%. Las sensibilidades y especificidades previamente mencionadas están calculadas en base a esta prevalencia. Sin embargo, la prevalencia global en el servicio de Urología del Hospital Infantil de México es de RVU en pacientes con antecedente de IVU de repetición es de 7%. Se realizó por lo tanto la corrección a la prevalencia real, obteniéndose para el mismo punto de cohorte, una sensibilidad de 57.1% y especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100 y un valor predictivo negativo de 96.9.

XI DISCUSION.

Los resultados de este estudio muestran que la actividad urinaria de N-Acetil-B-Glucosaminidasa puede ser utilizada como prueba diagnóstica de reflujo en un punto de cohorte de 62.14nmol/mg creatinina.

Los resultados demuestran una curva de distribución de la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en pacientes voluntarios sanos, con tendencia similar a la reportada en la literatura, siendo el estudio más representativo el publicado por Kunin en 1978 ($n=815$) (40). Aunque existe una curva de distribución dispersa, se observa, al igual que en otros estudios, elevaciones de la actividad enzimática en etapas más tempranas de la vida, en particular por debajo de los dos años.

Se muestra en el histograma de frecuencia un mayor número de pacientes incluidos en el intervalo de clase 0-55nmol/mg creatinina, lo cual hace que la curva de distribución no corresponda a una curva de distribución normal. Se calculó por lo tanto para este intervalo de clase otro histograma de frecuencia, en el cual se muestra una curva de distribución normal. Este hallazgo sugiere que la curva se comporta de manera esperada en el intervalo en el que se encuentran el mayor número de pacientes, por lo que es muy probable que la muestra sea insuficiente para establecer una curva de distribución normal. Otra posibilidad es que los pacientes que se encuentran en los rangos por arriba de

La prevalencia de RVU obtenida en este estudio considerando el total de pacientes que se ingresaron al estudio por antecedente de infección urinaria (n=11), es de 63.6%. Las sensibilidades y especificidades previamente mencionadas están calculadas en base a esta prevalencia. Sin embargo, la prevalencia global en el servicio de Urología del Hospital Infantil de México es de RVU en pacientes con antecedente de IVU de repetición es de 7%. Se realizó por lo tanto la corrección a la prevalencia real, obteniéndose para el mismo punto de cohorte, una sensibilidad de 57.1% y especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo de 100 y un valor predictivo negativo de 96.9.

XI DISCUSION.

Los resultados de este estudio muestran que la actividad urinaria de N-Acetil-B-Glucosaminidasa puede ser utilizada como prueba diagnóstica de reflujo en un punto de cohorte de 62.14nmol/mg creatinina.

Los resultados demuestran una curva de distribución de la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa en pacientes voluntarios sanos, con tendencia similar a la reportada en la literatura, siendo el estudio más representativo el publicado por Kunin en 1978 (n=815) (40). Aunque existe una curva de distribución dispersa, se observa, al igual que en otros estudios, elevaciones de la actividad enzimática en etapas más tempranas de la vida, en particular por debajo de los dos años.

Se muestra en el histograma de frecuencia un mayor número de pacientes incluidos en el intervalo de clase 0-55nmol/mg creatinina, lo cual hace que la curva de distribución no corresponda a una curva de distribución normal. Se calculó por lo tanto para este intervalo de clase otro histograma de frecuencia, en el cual se muestra una curva de distribución normal. Este hallazgo sugiere que la curva se comporta de manera esperada en el intervalo en el que se encuentran el mayor número de pacientes, por lo que es muy probable que la muestra sea insuficiente para establecer una curva de distribución normal. Otra posibilidad es que los pacientes que se encuentran en los rangos por arriba de

56nmol/mg creatinina sean en realidad pacientes con RVU, lo cual prácticamente corresponde al punto de cohorte calculado para la prueba diagnóstica.

Dada la invasividad que representa la realización de un cistoureterograma miccional, no está éticamente aceptado que éste se realice en población abierta. Esta es la razón por la cual no se consideró la realización del estudio en nuestros pacientes controles. La gran mayoría de los autores han considerado los mismos criterios de inclusión en la selección de sus pacientes controles sanos. Sin embargo, en este caso en particular sería interesante y necesario realizar cistoureterograma a los pacientes catalogados inicialmente en el grupo A que manifestaron niveles de la enzima por arriba del punto de cohorte, ya que es factible que tengan RVU, o bien, que correspondan al grupo de pacientes sanos fuera de los límites de la curva.

La investigación en el campo de la epidemiología clínica ha propuesto nuevas técnicas de análisis para el estudio de las pruebas diagnósticas (49,50,51). Actualmente no se consideran adecuadas las "curvas de normalidad" para crear grupos controles sanos y compararlos con los pacientes enfermos. Estas investigaciones hacen un especial énfasis en lo que se define como "normalidad". Posiblemente la definición más común de normalidad asume que los resultados de una prueba diagnóstica en un grupo de sujetos supuestamente normales, o en una población de referencia cuidadosamente caracterizada, se ajustarán a una distribución teórica específica conocida como la distribución normal o gaussiana. Una de las propiedades de la distribución gaussiana es que su promedio \pm dos desviaciones estándar engloba al 95% de las observaciones, dejando un 2.5% en el extremo superior y otro 2.5% en el extremo inferior. Esto se convirtió en una forma muy tentadora de definir la normalidad y llegó a hacerse de uso general. Esto ha creado una enorme confusión y a llevado a la creación de una nueva área médica: el diagnóstico de la no-enfermedad. Primeramente, los resultados de una prueba diagnóstica simplemente no se ajustan a una distribución gaussiana, ya que en ésta, la distribución se extiende al infinito en ambas direcciones. Segundo, si de todos los valores obtenidos con una prueba diagnóstica se califica como anormal al 2,5% más alto y más bajo, entonces todas las enfermedades tendrían la misma frecuencia, conclusión que clínicamente no tiene sentido. La tercera

consecuencia del uso de la distribución gaussiana es compartida con su reciente sustituto: la percentila. Pese a que la definición de percentila evita el problema de los valores negativos, no evita la conclusión de que todas las enfermedades tienen la misma prevalencia y contribuye al síndrome del "límite superior" de la no-enfermedad, dado que su uso implica calificar como "normales" solo a aquellos pacientes que no están suficientemente estudiados.

Por lo tanto, el método más directo de ilustrar la comparación de una prueba diagnóstica con el estándar ideal es el de una tabla de dos por dos o cuádruple, como las que se aplicaron en este trabajo. En diferentes puntos de cohorte se realizaron comparaciones entre los pacientes sanos y enfermos, con el fin de establecer la tendencia de los niveles de la enzima en nuestra población. La poca confiabilidad de los estudios previamente publicados en relación a la elevación de la enzima, radica en que se han comparado los niveles en pacientes enfermos contra curvas de normalidad (40,41,42,43,44). No se ha descrito en ningún estudio un punto de cohorte óptimo, ni se menciona la sensibilidad y especificidad de la prueba en el diagnóstico de reflujo, por lo que no puede considerarse hasta el momento como una prueba diagnóstica de la enfermedad.

El análisis estadístico realizado en este estudio, sugiere que es posible obtener un punto de cohorte para esta prueba diagnóstica. La "curva de normalidad" proporciona una visión general de los rangos de variabilidad que puede existir en los pacientes sin patología. Sin embargo, la validez de este trabajo radicó en el análisis de la comparación de los 3 grupos, con lo cual fue posible determinar un punto de cohorte óptimo que correspondió a 62.14nmol/mg creatinina.

Dada la alta especificidad de la prueba, es muy factible que los pacientes sanos que se encuentran por debajo de este punto de cohorte, no tengan RVU. Esto tiene una implicación clínica muy importante, ya que si logramos demostrar la misma tendencia observada en este estudio al incrementar el número de muestra de los 3 grupos, la determinación urinaria de N-Acetil-B-Glucosaminidasa podrá utilizarse como una prueba de escrutinio que sugiera qué pacientes están en riesgo de padecer reflujo y sus

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

complicaciones. Asimismo, será una prueba confiable para excluir a los pacientes que no padecen la enfermedad, ya que muestra un valor predictivo negativo de 91.8%.

Para este punto de cohorte se logró obtener una sensibilidad de 57.1%, la cual no es tan óptima si consideramos que 3 pacientes con diagnóstico de RVU mostraron niveles de la enzima por debajo de este punto. Analizando las características de estos pacientes, se concluye que los tres manifestaban antecedente de IVU de repetición. En ninguno de los casos hubo antecedente de hospitalización por este motivo y ninguno mostró alteraciones de su crecimiento y desarrollo. Un caso correspondió a RVU grado I al final de la micción, el segundo a RVU grado II derecho y el tercero a RVU grado I con doble sistema colector izquierdo. Estos datos son similares a los reportados en la literatura, en los que se hace énfasis en la elevación urinaria de la enzima, particularmente, en los casos avanzados de reflujo (III-V) (42). Esto tiene una implicación clínica importante, ya que en los RVU grado I-II generalmente se sigue una conducta expectante y conservadora, con buena respuesta a largo plazo.

La prueba manifiesta una sensibilidad del 57.1% y una especificidad de 100% para detectar RVU en pacientes con antecedente de IVU recurrentes o pacientes con infección urinaria aguda.

En la literatura se ha reportado elevación de la enzima urinaria en pacientes con infección aguda del tracto urinario (52). En este proyecto se estudiaron pacientes con antecedente de infección urinaria, demostrándose infección aguda en el momento del estudio en 5 de ellos. En los 4 pacientes en los que se descartó RVU mediante cistouretrógrafa, se obtuvieron niveles de la enzima por debajo del punto de cohorte. De este grupo, solo un paciente manifestó infección aguda, reportándose un valor de la enzima de 61.75nmol/mg creatinina, que se encuentra por debajo del punto de cohorte. Sin embargo la muestra no es representativa, por lo que no podemos afirmar categóricamente que los valores por arriba del punto de cohorte se relacionarán en todos los casos a RVU, ya que es factible, según reportes de la literatura, que se asocien también a infección. La importancia clínica en este caso es que si el paciente tiene niveles de la enzima por arriba

del punto de cohorte, estará justificado realizar cistoureterograma, ya que la probabilidad de que tenga reflujo es alta (con un valor predictivo positivo en este estudio de 100%). La finalidad en este caso es detectar y prevenir a los pacientes con riesgo potencial de desarrollar nefropatía por reflujo e insuficiencia renal.

El análisis de los pacientes incluidos en este estudio nos ha dado un panorama general del comportamiento de la enzima en los 3 grupos y ha hecho factible desde el punto de vista estadístico, el establecimiento de un punto de cohorte, en población pediátrica mexicana. Asimismo, ha permitido la estandarización de la técnica y la creación de un control interno.

Una vez que se logre incrementar el tamaño de muestra, podremos analizar otras variables. En el caso de los pacientes con reflujo sería interesante relacionar los niveles de la enzima con los diferentes grados de reflujo, para valorar si ésta es una prueba confiable en los grados leves. Se ha documentado que los grados avanzados de reflujo tienen mayor compromiso de la función renal, por lo que se buscaría además, que la prueba tuviera sensibilidad para detectar los grados leves, con el fin de prevenir las complicaciones de manera oportuna.

XI CONCLUSIONES

- Se observa que la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa, es mayor en el grupo de pacientes menores de dos años.
- Se observa en el intervalo de clase 0-55nmol/mg creatinina urinaria de los pacientes controles sanos, una curva que corresponde a una curva de distribución normal. Esto sugiere, dado que el 63.4% de los pacientes se encuentran en este rango, que el número de muestra debe ser ampliado, y que muy probablemente la tendencia será a obtener una curva de distribución normal.
- Los pacientes que se encuentran fuera de la curva de distribución normal en el intervalo de clase antes mencionado, presentan niveles de la enzima por arriba de 55nmol/mg creatinina, lo cual semeja de manera importante el punto de cohorte. Es necesario en estos pacientes descartar o corroborar la presencia de RVU mediante la prueba estándar de oro (cistouretrograma). Si logramos demostrar que estos pacientes son realmente sanos, apoyaremos el hecho de que una curva de distribución normal no es adecuada para catalogar a pacientes enfermos cuando éstos se encuentran fuera de los límites de la curva.
- En base a la población estudiada y mediante la comparación del comportamiento de la enzima en los 3 grupos se determinó un punto de cohorte óptimo para la prueba diagnóstica de 62.14nmol/mg creatinina.
- Se concluye que para la muestra estudiada de pacientes sanos, en un punto de cohorte situado en 62.14nmol/mg creatinina, la actividad enzimática de N-Acetil-B-Glucosaminidasa, tiene una sensibilidad de 57.1% y una especificidad del 82.9% para diagnóstico de Reflujo Vesicoureteral.
- La alta especificidad la hace una prueba confiable para descartar la presencia de reflujo en población abierta, con un valor predictivo negativo de 91.8%
- La prueba presenta una sensibilidad del 57.1% y una especificidad del 100% para descartar RVU en los pacientes con antecedente de infección urinaria, por lo que una determinación de la enzima por arriba del punto de cohorte debe obligar a la realización de un cistouretrograma miccional

- Se concluye que éste es un estudio válido ya que es comparable con lo reportado previamente en la literatura, que muestra las mismas tendencias en cuanto a edades y curva de distribución normal. Sin embargo, la aportación más importante es que se logró la obtención de un punto de cohorte a partir del cual se iniciará un estudio prolectivo, con una muestra significativa de pacientes enfermos, para demostrar la utilidad de la elevación de la enzima N-Acetil-B-Glucosaminidasa como una prueba diagnóstica de Reflujo Vesicoureteral.

X. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Fussel EN, Kaack MB, Cherry R et al. Adherence of bacteria to human foreskin. *J Urol* 1988;140:997.
- 2.- Koff SA, Lapides J, Piazza DH. Association of urinary tract infections and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979;122:373.
- 3.- Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in enuresis an the non-neurogenic bladder. *J urol*. 1990;65:641.
- 4.- Hansson S, Hjalmas K, Jodal U et al. Lower urinary tract dysfunctions in girls with asymptomatic or covert bacteriuria. *J Urol*. 1990;143:333.
- 5.- Hansson S et al. Urinary incontinence in children and associated problems. *Scand J Urol Nephrol* 1992;141:47.
- 6.- Silverblatt FJ, Weinstein R, Rene P. Protection againstesperimental pyelonephritis by antibodies to pilli. *Scand J Infect Dis* 1982;(Suppl)33:79.
- 7.- Korhonen T, Virkola R, Westerlund B et al. Tissue tropism of *Escherichia coli* adhesins in human extraintestinal infections. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1990;151:115.
- 8.- James RA. Tropism in bacterial Infections: Urinary Tract Infections. *Clinical Urology*.1996;156:1552.
- 9.- Haslam DB, Boren T, Falk P et al. The amino-terminal domain of the P-pilus adhesin determines receptor specificity. *Molec Microbiol*. 1994;14:399.
- 10.- Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U. Virulence associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infections in children with o without reflux. *J Infect Dis*. 1984;150:561.
- 11.- Bar-Sharit Z, Goldman R, Ofek et al. Mannose-binding activity of *Escherichia coli*: A determinant of attachment and ingestion of the bacteria by macrophages. *Infect Immunol*. 1982;29:417.
- 12.- Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest* 1980;65:82.

- 13.- Low V, David V, Lark D et al. Gene clusters governing the production of hemolysin and mannose-resistant hemagglutination are closely linked in *Escherichia coli* serotype O4 and O6 isolates from urinary tract infections. *Infect Immunol.* 1984;43:353.
- 14.- Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with Technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: Evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:108.
- 15.- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children?. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15:304.
- 16.- Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16:11
- 17.- Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:1133
- 18.- Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med.* 1983; 75:53.
- 19.- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr.* 1994;124:513.
- 20.- Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child.* 1994;70:11
- 21.- Rushton HG, Majd M, Jantaush et al. renal scarring following reflux and non reflux pyelonephritis in children: Evaluation with technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J urol* 1992;147:1327.
- 22.- Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS et al. Development of new renal scars. A collaborative study. *Br Med J.* 1985;290:1957.
- 23.- Gross GW, Lebowitz RL. Infection does not cause reflux. *Am J Roentgenol.* 1981;137:929.
- 24.- Smellie JM, Normand ICS. Bacteriuria, reflux and renal scarring. *Arch Dis Child.* 1975. 50:581.
- 25.- Winberg J, Anderson HJ. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1974. (Suppl):252.

- 26.- Cardiff-Oxford. Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in school girls: A four year follow-up study. *Lancet*. 1978.1:1889.
- 27.- Bergstrom T, Larson H, Lincoln K. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. Eighty consecutive patients with neonatal infection. *J Pediatr*. 1972.80:858.
- 28.- Abbot GD. Neonatal Bacteriuria: A prospective study in 1460 infants. *Br Med J*. 1972.1:267.
- 29.- Belman AB. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Clin North Am*.1997;44:1171.
- 30.- Woodard MD, Rushton G. Reflux Uropathy. *Pediatr Clin North Am*.1987;34:1349.
- 31.- Huland H, Gonnermann D, Werner B, Possin U. A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. *J Urol*. 1988.140:1591.
- 32.- Wellwood JM, Ellis BG,Price RG. Urinary N-acetil-B-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br med J* 1975.3:408.
- 33.- Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetil-B-glucosaminidase in the relation to the grade of Vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1991.146:654.
- 34.- Gonick HC, Kramer HJ, Schapiro AE. Urinary B-glucuronidase activity in renal disease. *Arch Intern Med* 1973.132:63.
- 35.- Dance N, Price RG, Cattell WR. The excretion of N-acetil-B-glucosaminidase and B-galactosidase by patients with renal disease. *Clin Chim Acta*. 1970.27:87.
- 36.- Wellwood JM, Ellis BG, Hall JH. Early warning of rejection? *Br Med J*. 1973.2:261.
- 37.- Wellwood JM, Ellis BG,Price RG. Urinary N-acetil-B-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br med J* 1975.3:408.
- Pharmacol*. 1979.49:323.
- 38.- Lockwood GR, Bosmann RE. Urinary N-Acetil-B-Glucosaminidase - I. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979.49:323.
- 39.- Price RG, Dance N. The cellular distribution of some rat kidney glycosidases. *Biochem J*. 1967.105:877.

- 40.- Kunin CM, Chesney RW, Craig WA. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of N-Acetyl-B-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;62:751.
- 41.- Johnson CE, Vacca CV, Flattar D, Fulton D, Hall P. Urinary N-Acetyl-B-glucosaminidase and the selection of children for radiologic evaluation after urinary tract infection. *Pediatrics*. 1990;86(2):211.
- 42.- Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl-B-glucosaminidase in the relation to the grade of Vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1991;146:654.
- 43.- Hanbury DC, Calvin J. Proteinuria and Enzymuria in Vesicoureteric reflux. *Br J Urol*. 1992;70:603.
- 44.- 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.
- 45.- Noe NH. The current status of screening for Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9:638.
- 46.- Williams MA, Jones D, Noe HN. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. *Urology*. 1994; 43:528.
- 47.- Maruhn D. Rapid colorimetric assay of beta-galactosidase and N-acetyl-beta-glucosaminidase in human urine. *Clin. Chim.Acta*. 1976; 73:45320
- 48.- International Committee: Medical Versus Surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67:392.
- 49.- Sackett DL et al. *Clinical Epidemiology*. 2th Edition. 1985. Little Brown and Company.
- 50.- Jaeschke R et al. *Users' Guide to the Medical Literature*. III How to use an Article about a diagnostic test. *JAMA*. 1994;271:703.
- 51.- Caiva JJ et al. Como leer revistas médicas *La Revista de Investigación Clínica*. 1988;40:73.
- 52.- Viganò Alessandra et al. N-Acetyl-B-Glucosaminidase (NAG) and NAG isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. *Clin Chim Acta*. 1983;130:297.