

Pielonefritis lenta

Consideración de la infección urinaria de la niñez como precursora de la insuficiencia renal futura*

Por MALCOLM MCGREGOR(**)

La gran variedad de artículos médicos acerca de la infección urinaria en todas las edades que distinguió a la década pasada muestra actualmente señales de descuido.

Este es el momento de hacer una revisión. Comprendemos lo comúnmente que entre los niños la infección urinaria se ve acompañada de alteraciones radiográficas del riñón con tendencia a recurrencias, lo cual ha conducido a una perspectiva destructora y a veces fatal de su futuro. Esta revisión trata de encontrar una respuesta a la pregunta de: "Cuando crecen, ¿qué le sucede a los niños con riñones cicatrizados?" Con esa finalidad se han seguido varias soluciones investigativas y los datos obtenidos de la anatomía mórbida, los exámenes de Rayos X, los informes clínicos y las estadísticas han sido aco- plados en una tentativa de llegar a conclusiones definitivas.

Inseguridad del diagnóstico anatomopatológico:

*Black*⁷ define la pielonefritis crónica (PC) como "un daño establecido y progresivo en los riñones, iniciado y probablemente perpetuado por una infección del tracto urinario". En esta definición se destaca una nota de precaución y *Black* admite que el problema central en la PC es conocer cuando el paciente la tiene, ya que las alteraciones tenidas como características pueden ser simuladas por otras enfermedades. *Weiss* y *Parker*,⁸⁸ cuyos criterios para el diagnóstico basados en el estudio de 100 necropsias fueron clásicos, recalcaron que durante las etapas de curación el diagnóstico sólo podía establecerse con cierto grado de probabilidad.

Un reciente repaso de las necropsias efectuadas en un hospital de Connecticut entre 1954 y 1967²⁰ mostró una progresiva disminución de la frecuencia del diagnóstico anatomopatológico de la PC de 2.4% de necropsias efectuadas entre 1957 y 1959 a 0.6% de 1962 a 1964. Esta disminución, mayor en los hombres que en las mujeres, se considera debido a la creciente apreciación

(*) Artículo reproducido del *Archives of Disease in Childhood*. 45: 159, 1970.

Título original: *Pylonephritis lenta: Consideration of childhood urinary infection as the forerunner of renal insufficiency in later life.*

(**) Children's Unit., Warwick Hospital, Warwick, Reino Unido.

de la no-especificidad de las características anatomopatológicas de la PC. *Freedman* no considera que los criterios morfológicos son lo suficientemente específicos como para separar la acción de la infección bacteriana de la hipertensión, la toxemia del embarazo, los cambios hereditarios y las nefrotoxinas, a menos que haya suficiente evidencia clínica y bacteriológica que lo confirme. *Angell, Relman, Robbins*² confirman que el cuadro histológico durante mucho tiempo descrito como pielonefritis no obstructiva crónica constituye una de las asociaciones más comunes con el fallo renal, pero no todos los casos están claramente asociados con la infección bacteriana.

Las apariencias con frecuencia se designan como "pielonefritis crónica activa" cuando en el tejido abundan las polimorfias.

Angell et al. compararon estrechamente 20 riñones de este tipo obtenidos en las necropsias o en las operaciones de pacientes comprendidos entre los 21 y los 65 años de edad, con sus historias clínicas y en 12 de ellos en ningún momento se encontraron indicios de infección urinaria. Aún más, se observó que la enfermedad renal progresaba sin una infección coincidente de la orina. Debido a que la pielonefritis designada como "crónica activa" compone menos de la mitad del total se concluyó que en una elevada proporción de riñones con PC no hay apoyo clínico para la infección. *Kimmenstiel et al.*⁴¹ encontraron necesario hacer un refinamiento del diagnóstico anatomopatológico de la PC, mediante la utilización de un criterio histológico tan severo que el 50% de los riñones cicatrizados fueron excluidos y observaron que una historia de pielonefritis aguda se considera rara en casos en el que la inflamación avanza inde-

pendientemente de la continua infección bacteriana. *Halverstadt, Leadbetter y Field*²⁷ efectuaron biopsias en 80 riñones de diabéticos juveniles con retinopatía y detectaron 7 casos de PC por el criterio de *Kimmenstiel* pero solamente hubo uno con bacteriuria y otro con un cultivo directo positivo de la muestra de la biopsia. También concluyeron que otros factores, que no son precisamente la presencia de bacterias en el riñón, pueden jugar un papel fundamental en la patogénesis de la PC. *Relman*⁶⁸ resume la situación como sigue: "El hallazgo histológico más común en los pacientes con insuficiencia renal progresiva crónica es una lesión inflamatoria difusa fácilmente distinguible de la glomerulonefritis y de la otra enfermedad renal conocida por pielonefritis crónica sin implicar necesariamente que es específica y únicamente el resultado de una infección bacteriana".

Estas observaciones, todas tendientes a negar la infección urinaria como primaria o dominante en la provocación del más común de todos los tipos de destrucciones renales vistos en las necropsias de adultos, indican la necesidad de una gran precaución al adscribir cualquier parte de ésta a las ocurrencias de la niñez.

Dos tipos de riñón pielonefrítico

En repetidas ocasiones se ha señalado que hay dos formas de riñón enfermo designadas como PC, o sea, el tipo clásico irregularmente contraído y también el tipo uniformemente contraído (reducido) y difuso en el que el riñón es más pequeño.^{43,70} La primera variedad, la focal crónica o pielonefritis atrófica, está hoy perfectamente establecida como consecuencia de una seria infección en la primera etapa de la vida.⁵²

Verdaderamente, *Hodson*,³⁵ cuyos puntos de vista están basados en criterios radiológicos, considera que con raras excepciones el riñón pequeño irregularmente encogido, con grandes cicatrices renales, solamente resulta de una infección en la niñez y que la destrucción de las pirámides renales adyacentes a las cicatrices, constituyen una invariable asociación al diagnóstico. Se ha descubierto que la condición se desarrolla rápidamente en un período de 1 a 2 años y *Hodson* cree, que su comienzo está siempre dentro de la primera década de la vida. En una elevada proporción de casos la encontramos en compañía del reflujo vesicouretral. Es una causa principal de la uremia en la vida de los jóvenes adultos y está estrechamente asociada con la hipertensión y algunas veces con la osteodistrofia. Es una enfermedad distinguible de otras formas de PC. *Rosenheim*,⁷⁰ escribiendo como un clínico, está de acuerdo con el concepto de *Hodson* de la pielonefritis focal crónica y señala, que los anatomopatólogos pocas veces han mencionado la atrofia de las pirámides renales y la dilatación calícea como un criterio de la PC, en tanto que los radiólogos las consideran características esenciales de la enfermedad. De la misma manera, *Smith*,⁷⁹ decidió investigar la utilidad del criterio de la atrofia de la papila renal en relación con las cicatrices corticales en el momento de la necropsia en preferencia al criterio convencional (túbulos dilatados con formaciones de coloides, cambios vasculares e infiltración celular intersticial) en el que los anatomopatólogos acostumbra a confiar. El estudio de 37 riñones de pacientes en los que la evidencia circunstancial aportó una clara diferenciación entre una causa vascular y una infección. También encontró que la atrofia papilar no era obstructiva y que había que buscar-

la cuidadosamente, estando presente solamente en 1 de 23 riñones isquémicos, y ausente en 1 de 14 casos infecciosos. Tanto a través de los rayos-X como en la necropsia, la atrofia papilar en consideración es distinta a la necrosis papilar renal de tipo esclerosante en el sujeto de edad mediana, comúnmente encontrado con una historia de diabetes o de abuso de analgésicos y con un mal pronóstico. Sin embargo, en la hipertensión adulta, *Hickler et al.*³¹ encontraron que en un tercio de los casos el criterio aportado por los rayos-X sobre los cálices embastonados y la corteza afinada en un riñón contraído no era suficiente para distinguir la estenosis arterial renal de la pielonefritis unilateral como la causa de los síntomas. *Little, McPherson y DeWardner*⁵⁰ efectuaron pielogramas en 20 adultos en el momento de un ataque de pielonefritis aguda, repitiéndolas hasta 2 años después. En 12 casos hubo contracción del riñón (en ambos lados algunas veces), lo cual se interpretó como el resultado de una destrucción cortical. Ellos sugirieron que en los adultos (no así en los niños) la PC causa destrucción del parénquima renal sin cicatrización localizada, bastonamiento calícea o distorsión. *Williams* (1965) también sugiere que la PC con inicio en la vida adulta conduce a riñones pequeños más bien que cicatrizados. *Halson y Wilson*³⁵ observaron que la más alta frecuencia de cicatrización renal focal se ve entre los 10 y los 15 años y disminuye de ahí en adelante hasta los 45, y que mientras que en los niños la cicatrización tiende a ser progresiva, en los adultos, con frecuencia, permanece inalterada. Igualmente, *De Werdener*¹⁷ encuentra que los rayos-X no son de mucha utilidad en la observación de casos adultos de pielonefritis, como lo es luego para la detección usual de nuevas cicatrices o bastonamientos frescos.

Hay por lo tanto un acuerdo general de que la pielonefritis focal crónica es predominantemente una entidad de personas jóvenes y que esporádicamente surge más tarde en la vida.

El riñón generalmente contraído:

Por otra parte, el riñón uniformemente contraído "permanece como uno de los enigmas de la medicina" *Rossenheim*⁷⁰, especialmente en los jóvenes. Entre 100 muestras de necropsias de riñones pielonefríticos *Weiss y Parker*⁵⁸ describieron un grupo de menos de 30 años de edad que habían muerto de uremia, casi todos con hipertensión y con riñones muy pequeños. Ninguno de éstos era hipoplásico en el sentido de normal pero pequeño, y *Weiss y Parker* consideraron que tales riñones pequeños representaron solamente los efectos de una infección ocurrida durante la niñez.

*Platt y Dawson*⁶⁵ encontraron 5 casos de "hipoplasia renal bilateral" entre 188 muestras de enfermedad renal grave. Todos estos pacientes eran enanos renales de 18 a 25 años de edad con uremia crónica. Los autores encontraron imposible de determinar la naturaleza de la patología. *Emmet, Alvarez-Ierena y McDonald*¹⁹ revisaron 183 casos de riñón atrófico unilateral vistos en la Clínica Mayo. Dos tercios eran mujeres, y las edades más comunes entre los 21 y los 50, aunque algunas eran más jóvenes. Fue imposible distinguir entre los factores etiológicos congénitos o adquiridos, tanto en el terreno clinicopatológico como radiológico. Sin embargo, por las normas modernas, la evaluación radiográfica resultaría inadecuada. *Kanasawa et al.*³⁸ distinguieron dos grupos entre 11 niños quienes fueron clasificados por los rayos-X como sufrientes de hipoplasia renal bilateral. En 6 estaba presente una enfermedad inflamatoria no bacteriana

lentamente progresiva del parénquima renal; glomerulonefritis crónica en la autopsia. En otros 5, clínicamente idénticos, habían manifestaciones groseras, con displasia afectando principalmente al sistema colector. También estaba presente la pielonefritis secundaria. Este segundo grupo sugiere entidades recientemente descritas como nefraptosis juvenil y riñón quístico medular, que puede verdaderamente ser la misma condición con dos nombres.⁵⁸

En estos estados la malformación quística destructiva del túbulo distal y del asa de *Henle* condujo a la muerte antes de los 40 años, con síntomas de anemia, poliuria, azotemia y osteodistrofia. *Spicer et al.*⁸² describen cambios urográficos característicos en la enfermedad renal quístico-medular que permiten el diagnóstico durante la niñez. Esta condición es un miembro del grupo llamado "nefritis hereditaria", a la cual se le ha prestado muy poca atención y a la que siempre debe considerarse con fines evaluativos de los riñones pequeños en personas jóvenes. *Perkoff*⁶³ indica que varias de estas entidades están enlazadas al sexo, con aumentada gravedad en los varones y sugiriendo que el cromosoma X puede tener importancia en el desarrollo de los riñones y aún, especulando si este hecho puede tener algún sentido en el aumento de la contribución de los varones a las muertes pielonefríticas en una edad más avanzada. *Whalen y McIntosh*⁸⁹ enumeran las nefropatías hereditarias como sigue:

- Distrofia óculocerebrorenal de *Lowe*.
- Nefritis hereditaria de *Alport*, con o sin defectos oculares o auditivos.
- Nefroptosis juvenil y riñón quístico medular.

—Displasia renal, hepática y pancreática familiar.

—El síndrome de "uñas-rodillas" (nail-patella), enfermedad de *Fabry* y la hiperprolinemia familiar.

Estas condiciones están representadas dentro del campo desconocido de los riñones pequeños y reducidos causantes del fallo renal juvenil, aunque algunas entidades son menos fácilmente confundidas con la PC que otras. El síndrome uremico-hemolítico también se reconoce como causante de graves lesiones en los supervivientes y al cual puede erróneamente ser atribuido. *Gianantonio et al.*²⁴ encontraron que el 20% de los supervivientes tenía enfermedad renal progresiva y que el 10% había muerto de nefrosclerosis progresiva 8 años después. *Brentjens et al.*¹⁰ mostraron en conejos que un amplio margen de cambios renales graves, algunos muy parecidos a la PC, fue causado por coagulación intravascular difusa, que subyace al síndrome uremico-hemolítico en el hombre. Y probablemente hay otras entidades todavía no definidas que contribuyen al estado nefrosclerótico final en los sujetos jóvenes.

Debemos concluir que para utilizar la "marca" de PC con alguna certeza, a cualquier edad se requiere una gran evidencia corroborada por datos clínicos y aún así, debemos tener siempre presente la posibilidad de otro diagnóstico.

Influencia del reflujo vesicouretral

Es ahora necesario considerar en una forma general la relación del reflujo vesicouretral a la infección renal destructiva en varias edades. Hay una cierta evidencia de muchas fuentes de que la presencia del reflujo pone al niño con

infección recurrente propenso a progresar en un daño renal.⁹¹ Por ejemplo, *Lloyd Still, Cottom*,⁵¹ quienes investigaron 18 niños hipertensos cuyos síntomas se pensó dependían de una pielonefritis no complicada, encontraron reflujo en los 9 pacientes en quienes se buscó. La frecuencia de reflujo en los niños con infección urinaria recurrente no obstructiva se estima entre un 30 y un 50 por ciento (*Stamey, Govan y Palmer*,⁸³ *Smellie y Normand*.⁷⁸) Casi todos los niños con cicatrización pielonefrítica focal en los rayos-X, también muestran reflujo y el comienzo de la cicatrización en tales casos usualmente está en la primera década y muy a menudo, dentro de los 5 primeros años de vida.^{34,35} *Hutch, Ayres y Noll*³⁷ señalan que en los niños la frecuencia del reflujo en los casos publicados disminuye inversamente con la gravedad de la pielonefritis, desde el 85% de aquellos con riñones cicatrizados focalmente, el 45% de aquellos que padecen de infecciones recurrentes, hasta el 5% de los estudiados por enuresis. *Baker et al.*⁴ de igual manera notaron una continua disminución del reflujo paralelo con el aumento de edad entre 798 pacientes con anomalías urinarias, desde el 26% en el grupo de menor edad hasta 5.2% en los adultos. El 80% de los niños con reflujo parecen haberlo perdido en la vida adulta. Las muertes y las operaciones no se suman a éstos, y en muchos la infección fue continua, así que en la mayoría de los casos éstos deben haberse normalizado por sí mismos. *Smellie*⁷⁸ notó que la mitad de las series de los niños infectados habían perdido el reflujo después de 1 a 9 años de tratamiento conservador; otros autores mencionaron el mismo acontecimiento. *Turner-Warwick*,⁸⁷ *Penn y Breidhal*,⁶² *Blight y O'Shaughnessy*⁹ y *Williams*⁹¹ han observado que aún un reflujo de

importancia puede cesar cuando la PC está bien establecida; por lo tanto, cuando los adultos con cicatrizaciones focales típicas no muestran reflujo, éste probablemente ha cesado. Sin embargo, la cicatrización renal está asociada con todos los grados de reflujo, y no meramente con el más grave (*Smellie*)⁷⁶; y sus efectos perniciosos parecen deberse al acceso de bacterias en el riñón y no a la presión mecánica de retroceso sobre las arterias renales.³ A pesar de todo, en el niño muy joven debe existir una especial vulnerabilidad al efecto dañino del reflujo con infección, como fue discutido por *McGregor y Freedman*.⁵⁵ Parece probable que el reflujo en los tractos renales no obstruidos debe ser considerado como un defecto congénito con tendencia a disminuir a medida que avanza la edad.⁸¹ *Hinman y Miller*,³² *Brueziere*;²¹ concepto apoyado por la tendencia familiar al reflujo y una asociación no poco común con la malformación renal en los consanguíneos⁵⁵. Excepto, quizás, en el recién nacido,⁴⁷ el concepto del reflujo como un acompañante transitorio de la infección urinaria aguda,²⁸ está perdiendo importancia en los niños.

Como hemos afirmado, aunque el reflujo puede haber cesado en la vida adulta, nos hemos encontrado con que, cuando éste se busca, un aumento de la frecuencia subyace a los síntomas de pielonefritis grave en los adultos. Además, *Williams, et al.*⁹² encontraron reflujo en el 21% de las mujeres bacteriúricas en el posparto, comprendidas entre los 18 y los 28 años de edad; 10 de ellas también tenían cicatrizaciones pielonefríticas focales. *Klotz*⁴⁵ describe 8 pacientes entre 20 y 43 años con reflujo asociado a una infección urinaria que aparentemente se había originado después de los 20; pero como 5 de ellos

tenían cicatrizaciones pielonefríticas focales presumiblemente existió una infección anterior a la detección de la enfermedad.

*Kern y Malament*⁴⁰ consideran que cualquier paciente con menos de 45 años con pielonefritis debe examinarse para el reflujo, y estiman que en la vida adulta la condición ha pasado a una etapa de posible regresión espontánea. *McGovern y Marshall*⁵⁴ describen 35 adultos con pielonefritis y reflujo, los cuales fueron detectados debido a una hipertensión o a una infección, y concluyen que la mayoría tuvo reflujo durante toda la vida, constituyendo ésta la razón primaria de la infección. Ellos sospechan que una larga fase asintomática después del reflujo infectado en la niñez puede ser muy bien una secuencia en los pacientes con una pielonefritis aparentemente idiopática en la adultez; e, igualmente, con la pielitis del embarazo. *Kase*³⁹ indicó que el reflujo puede existir sin infección por largos períodos sin entorpecimiento de la función renal. Cita un paciente de 37 años con una historia de 23 años de reflujo bilateral sin ninguna deficiencia de la función renal. Esto ilustra que el reflujo más la infección es lo que ocasiona el daño y parece que mientras más temprana es la infección peor es el daño potencial.

En los primeros años de vida la infección con frecuencia pasa inadvertida. Además, *Meadow, White y Honhston*⁵⁶ encontraron dos casos insospechados de reflujo infectado por exámenes sistemáticos de orina en 1026 niños escolares aparentemente saludables, mientras que *Savage et al.*,⁷² quienes examinaron para bacteriuria a 943 niñas de 5 años de edad, detectaron 8 con reflujo infectado, 3 de las cuales ya tenían cicatrizaciones renales focales al examen de ra-

yos-X. En ninguno de estos niños los padres se percataron de que algo andaba mal; posteriormente ninguno de estos pacientes hubiese sabido que durante la niñez había padecido de infección urinaria. Hemos encontrado en los análisis de orina de niños aún más jóvenes, en la Clínica de Lactantes de Warwickshire, 3 casos de infección urinaria y 2 con reflujo grosero entre 200 niños asintomáticos de entre 1 y 2 años de edad. Mientras más pronto se descubra el reflujo mejores serán las oportunidades para la protección de los riñones, pero desgraciadamente los métodos de análisis con que contamos son indirectos y exigen la llegada de la infección. Por lo tanto, lograríamos mayor claridad en el asunto si se prestara mayor atención a dos puntos como: 1) la búsqueda del reflujo como una investigación esencial en los pacientes en quienes se sospecha de una pielonefritis y 2) al criterio de la atrofia papilar en el diagnóstico post mortem de la pielonefritis.

Debemos ahora considerar más directamente las consecuencias de la infección urinaria en la niñez sobre los pacientes que han alcanzado la vida adulta. Con este propósito debemos considerar la información de tres fuentes: de las encuestas publicadas, de las necropsias efectuadas por enfermedades renales y de las estadísticas.

ENCUESTAS DE LAS OBSERVACIONES

Como observan *Bergström et al.*,⁶ se han originado muchas polémicas en torno al uso del material heterogéneo en estas encuestas. Todo el mundo sabe que la uropatía obstructiva, la malformación renal grosera y los efectos neurológicos que afectan al sistema urinario tienen un mal pronóstico y aquí intentamos dejar estos grupos (que su-

man aproximadamente una cuarta parte de las infecciones urinarias de niños vistos en hospitales,⁵⁵) fuera de toda consideración en la medida de lo posible. Desgraciadamente en muchas encuestas tales casos son inseparables del resto, por lo que son de poco valor los pronósticos basados en ellos.

*Sma'Ip'ec*⁵⁵ recientemente proveyó una encuesta general comprensible de la literatura.

Encuestas no seleccionadas de niños

*Wharton, Gray y Guild*⁵⁰ describieron la observación de 13 niños con infección urinaria recurrente o aguda en 30 casos pediátricos de hospital. Justamente la mitad tenía anormalidades urinarias y éstas no se especificaron. Aún así, la salud general de casi todos era buena cuando se reexaminaron a las edades de 8 a 27 años, habiendo progresado solamente uno hacia la insuficiencia renal, aunque muchos estaban todavía infectados. Los autores consideran su grupo como no representativo de las infecciones urinarias en general, ya que entre ellos había muchos de los peores casos. *Woodruff y Everest*⁵³ discutieron 76 niños, todos los cuales tenían infección urinaria antes de 1949, reexaminándose al cabo de 5 años como mínimo. Al ser reexaminados el más viejo tenía 32 años. En el primer ataque no había habido mucha investigación, pero en el momento de la observación, 39 se encontraron con "anormalidad urológica". A pesar de todo, la mayoría estaba en buena salud y solamente uno tenía hipertensión, aunque entre ellos había existido una pronunciada tendencia a la pielitis del embarazo. *Steele, Leadbetter y Grawford*⁵⁵ describieron la observación de 72 casos no seleccionados de infecciones urinarias en niños vistos por primera vez entre 1940-50, y de

edades comprendidas entre los 11 y los 27 años en el momento de reexamen. Entre aquellos, con un comienzo antes de los 2 años de edad, hubo una elevada mortalidad: 13 murieron (la mayoría varones). En otros 6 pacientes el examen radiológico evidenció un deterioro de la función renal ("enfermedad crónica en desarrollo") pero todos estaban incluidos en el 35% que tenía malformación congénita y obstrucción del flujo de salida. La infección urinaria continua, sin disminución de la función renal, se observó en el 27% mientras que el 63% restante estaba bien y no infectado. *Macaulay*⁵³ revisó 200 niños admitidos en el hospital por infección urinaria y encontró que de los 32 pacientes con infección persistente o recurrente los 12 niños varones tenían anomalías estructurales, en tanto que las 20 niñas restantes aparentemente tenían tractos urinarios normales. *Murdoch et al.*⁵⁹ recalcaron, sin embargo, que el 33% de 1281 hembras de todas las edades admitidas con infección urinaria en su unidad entre 1960 y 1964 tenían alguna cicatrización renal. En una observación a largo plazo de 350 casos de infección en la niñez *Stansfeld*⁶⁴ encontró que las 6 muertes ocurridas pertenecían al grupo con malformaciones congénitas groseras. *Laplane y Etienne*⁴⁷ consideraron el resultado de la infección neonatal en un repaso de 34 de sus casos y de 227 de una encuesta. Las alteraciones radiológicas se observaron en una minoría, ya que las malformaciones fueron esporádicamente infectadas dentro de los dos primeros meses después de nacidos. La literatura no dio detalle alguno de la suerte última de estos niños, pero en el lapso de un año sólo hubo dos recaídas, sin deterioro, en 27 de los casos.

McGregor y Freeman también estiman que la perspectiva de la infección

neonatal no complicada muy pocas veces se observa con secuelas después de la recuperación.

El resultado de los estudios hasta aquí descritos indica que las infecciones fatales ocurren en el grupo de niños con malformaciones congénitas graves, compuesto en su mayoría de varones; tales muertes ocurren dentro de los dos primeros años de vida, pero no en el período neonatal.

Durante la niñez subsiguiente y la primera etapa de la vida adulta, una gran parte del resto permanece asintomática y en buena salud aunque sujetos a reinfecciones, notablemente durante el embarazo y frecuentemente con anomalías pielonefriticas. La hipertensión y la evidencia de disminución de la función renal sólo se observan ocasionalmente.

ENCUESTAS NO SELECCIONADAS DE ADULTOS

Longcope y Winkerwerder,⁵² en un artículo que enfoca agudamente el problema central de esta investigación declara que: "si uno tiene la oportunidad de vigilar muchos niños desde la adolescencia hasta una época correspondiente a la mitad de la vida, él puede recordar la rara circunstancia de un niño con pielitis persistente quien murió de uremia siendo un adolescente". Tales pacientes son en su mayoría mujeres jóvenes que mueren por riñones contraídos, por uremia terminal con hipertensión. En algunos casos se obtiene historia de pielitis en la niñez. Los autores describieron 9 casos fatales de este tipo, todos mujeres: 4 muertas entre los 15 y los 20, y entre los 20 y los 30 y 1 a los 36 años de edad. Es extraordinario escribir ellos hasta qué punto puede avanzar en estos pacientes la insuficiencia de la función renal, sin

un trastorno perceptible en la salud del individuo.

Hanley²⁹ revisó 67 mujeres que habían tenido anteriormente pielonefritis aguda de 17 a 25 años. No menos del 43% fue encontrado con una seria infección renal "como resultado de una previa pielonefritis aguda". Pero este es un grupo poco usual en que 12 eran hipertensos y entre las cuales aparecieron cálculos, riñones sin funcionar y nefrectomías en sus historias clínicas, sugiriendo que una gran parte de las dificultades debe ser atribuida a uropatías quirúrgicas o congénitas de fechas anteriores.

Bengtsson, Lincoln y Hood⁵ estudiaron un grupo de adultos con pielonefritis crónica (un promedio de 43 años de edad) por disminución de la función renal, mientras pasaban por una fase de tratamiento y se encontraron que la mayoría de los casos conservaba la función renal inalterada. La mayoría fue rara y lo más probable era el deterioro progresivo si estaba presente una necrosis papilar o si la función renal ya estaba disminuida en un 50% al comenzar el estudio.

McGovern y Marshall⁵⁴ detectaron 35 adultos con pielonefritis crónica y reflujo durante una investigación de hipertensión e infección urinaria recurrente. Más del 60% tenía una historia de infección en la niñez y en otros sospecharon que la fase de la niñez había sido asintomática. No menos de 7 casos (19%) murieron después de un breve período de observación teniendo al morir, un promedio de edad de 27 años (para las 3 mujeres) y 49 años (para los 4 hombres). Hubo una gran variación en la velocidad de progresión y se notó largos períodos asintomáticos.

Esta tendencia a un avance insidioso y asintomático la han recalcado otros autores, en algunos casos por ejemplo, Longcope y Winkerwerder⁵², Kleeman, Hewitt y Guze⁴⁴ escriben que los casos de pielonefritis destructiva y silente son clínicamente mucho menos aparentes que la pielitis recurrente y el grupo de la cistitis, en los cuales aún después de muchos años el desarrollo de la función renal puede resultar de difícil detección. Williams⁹¹ comparó los dos grupos vistos por los médicos, aquellos con los síntomas agudos recurrentes y con frecuencia sin daño renal, y aquellos con daño renal grave y piuria asintomática intermitente. Platt y Davson⁶⁵ observaron que las alteraciones urémicas pueden ser extraordinariamente crónicas cuando el fallo renal de la pielonefritis no está acompañado de hipertensión y que los síntomas y señales de infección pueden estar ausentes y la orina estéril cuando el caso se encuentra en una etapa avanzada. Saphir y Taylor⁷¹ estimaron que este grupo era suficientemente distinto como para poder designarlo como "Pielonefritis Lenta", recalcando así la latencia y cronicidad de su curso. En su artículo los autores reservan este término para pacientes que se presentan con hipertensión, pero esto es igualmente aplicable al grupo menos común de pacientes con la uremia normotensiva que lentamente se desarrolla de la pielonefritis.

Más encuestas selectivas de niños:

Entre las series publicadas en las cuales se puede seguir separadamente el progreso de los pacientes con tracto urinario no obstruido figura el recuento DeLuca, Fisher y Swenson¹⁶ sobre 597 infecciones, de las cuales 210 desarrollaron "daño renal grave" y 11 fueron sometidos a nefrectomías para pielonefri-

tis unilateral. Su artículo no contiene suficientes detalles para evaluar estas cifras extraordinarias y deprimentes. *Smellie et al.*⁷⁷ estudiaron 200 niños no obstruidos y encontraron que la mitad presentaba anomalía radiográfica. Durante el período de observación se encontraron 3 casos de hipertensión maligna. *Persky*⁶⁴ describió la observación de 160 niñas con infección urinaria, la mayoría con más de 5 años de duración.

Entre el grupo de "pielonefritis primaria" hubo 3 muertes y en cada una las alteraciones renales destructivas estaban avanzadas cuando fueron vistos por primera vez, no habiendo progresado hacia una pérdida renal grave mientras estuvieron bajo observación.

El autor especuló sobre si los efectos de la displasia más bien que las ruinas de la infección eran solamente responsables de tales casos. Este concepto se vio apoyado por el trabajo de *Porter y Giles*⁶⁶ y ha sido recientemente mencionado por *Crocker, Newton y Harrison*¹⁵ y por *R. Habib* (1969, comunicación personal). La confusión con las formas de nefritis hereditaria, tales como el riñón quístico medular podría sumarse a algunas de estas observaciones; no hay un gran apoyo para la displasia como base para muchos casos.

*Williams*⁹¹ comenta que "en niños con infección aguda recurrente pero sin obstrucción seria, hemos observado con frecuencia pérdida radiológicamente progresiva de la función del parénquima renal, y algunos están muertos o en un fallo renal avanzado". *Allen*¹ no compartió el criterio general y consideró que la pielonefritis silente crónica no constituía suficiente evidencia; a él le pareció que la destrucción renal progresiva era más bien el resultado de repetidos episodios agudos de infección.

*Penh y Breidahl*⁶² observaron 9 de 57 niños con infección urinaria y reflujo, quienes pasaban por un avance progresivo del daño renal radiológicamente observado, aún sometidos a una quimioterapia. El progreso fue arbitrario en relación con la infección, y en algunos se observó sin registrarse reinfección; no hubo progreso en los casos de repetida reinfección.

*Mildenberher, Fendel y Marget*⁵⁷ calcularon, después de observar un grupo escogido al azar de aproximadamente una cuarta parte de 824 niños con pielonefritis no obstructiva tratados en el hospital desde 1932 hasta 1962, que el 14% había muerto en 1964, pero tres cuartos de éstos murieron en el 1er. año de vida lo cual siembra una duda con respecto a la validez del grupo como "no obstruido".

*McGregor y Freeman*⁵⁵, en una observación de 82 niños no obstruidos consideran que "hay un pequeño número de niños con reflujo y daño renal serio que ha sido afectado en la primera infancia; de éstos se sacan los ejemplos de fallo renal pielonefítico que uno encuentra en la última etapa de la niñez y en la adolescencia; los síntomas pueden ser tan escasos que a veces pasan inadvertidos mientras tiene lugar la destrucción renal".

Setenta y seis niños que habían tenido infección urinaria no obstructiva entre 1940-49 fueron posteriormente reinvestigados en el hospital, de 15 a 25 años después, por *Lindblad y Ekengren*.⁴⁰ En los 18 varones de la serie no hubo hallazgos positivos. Hubo una reducción parenquimatosa de los riñones (radiológicamente) en 11 de las 58 mujeres (19%). A pesar de todo, los resultados de las pruebas de la presión sanguínea, la proteinuria, la velocidad

de sedimentación y la tolerancia de la creatinina no fueron significativamente diferentes entre los que representaban alteraciones radiológicas y los que no las tenían. Desgraciadamente no hay información disponible acerca de la presencia del reflujo en otros pacientes. *P. Freeman* (1969) ha encontrado que 5 de un grupo de 128 niños con infecciones no obstructivas mostraron durante un periodo de 4 años evidencia de un aumento de la cicatrización renal y 4 sin evidencia externa de infección. Todos estaban bajo continua quimioterapia.

De todos estos informes, algunos contradictorios, surge un cuadro nebuloso del verdadero curso de estos eventos. La infección urinaria continua parece ser la causa del deterioro progresivo de los riñones, y puede ser que exclusivamente cuando el reflujo está también presente. En la mayoría de los casos esto es compatible con la buena salud, y no se puede reconocer por los estudios de la función renal en el momento de la terminación de las encuestas publicadas.

Existe un grupo mucho más pequeño de naturaleza más maligna "la pielonefritis lenta", que conduce hacia la muerte en uremia, aunque no siempre con hipertensión, en la adolescencia o cuando más, al comienzo de una edad mediana. Tales casos son extraordinarios por su silencio clínico mantenido hasta las etapas finales. En la mayoría de los casos el daño inicial ocurre muy precozmente, a menudo en el período preescolar y aunque el reflujo está probablemente presente en todos todavía no hay una comprensión del por qué algunos niños se ven tan gravemente afectados entre los muchos que están involucrados. Este es el grupo ya discutido con el cual las displasias hereditarias se confunden tan fácilmente.

Pielonefritis del embarazo:

Ya hemos citado observaciones para indicar que la pielonefritis del embarazo y la toxemia del embarazo son más comunes en las mujeres con historia de infección urinaria en la niñez, especialmente si tienen anomalías pielo-gráficas.

Woodruff y *Everett*⁹¹ estiman la frecuencia de la pielonefritis en general en 1 de 350 embarazos. Utilizando un acercamiento inverso, *Kincaid, Smith et al.*⁴² encontraron la frecuencia de la anomalía pielo-gráfica en las mujeres bacteriúricas tan alta como un 45% y se refirieron a la bacteriuria del embarazo como una manifestación de enfermedad renal crónica subyacente. *Hanley*²⁹ consideró la PC aguda más bien desastrosa en las mujeres jóvenes y en un grupo de 88 mujeres con pielonefritis aguda durante el embarazo, tratadas principalmente en el hospital, el 42% tenía un serio daño renal de 17 a 27 años después. Entre 164 mujeres con bacteriuria del embarazo *Gower et al.*²⁶ encontraron que el 14% tenía anomalías PVI sugiriendo una enfermedad subyacente desde la niñez. Se encontró una frecuencia más elevada en las mujeres que habían tenido pielonefritis durante el embarazo. En estas series no se estudió el reflujo, pero *Williams et al.*⁹² observaron esto en el 21% de un grupo de mujeres bacteriúricas y *Heidrick, Mattingly y Amberg*³⁰ en el 2.8% de un grupo de 321 mujeres embarazadas o en el posparto, un tercio de las cuales había tenido pielonefritis del embarazo.

*Sussman et al.*⁸⁶ consideran que la bacteriuria en las mujeres embarazadas habitualmente es posterior a una infección pasada y comparando un grupo de 88 bacteriúricas con un grupo similar

de mujeres embarazadas no bacteriúricas confirmaron que una historia de infección urinaria es más común entre las primeras y que las anomalías radiológicas estaban presentes en el 34% de las bacteriúricas, comparándolo con el 12% del grupo de control.

Luego entonces no es posible adscribir a la pielitis del embarazo un rol primario en la iniciación del daño pielonefrítico.

Más bien parece que la infección en ese período refleja una dificultad precoz, en muchos casos probablemente un daño renal aumentado resultante, en conformidad con la observación de *Gill y Hayslett*²⁵ de que el embarazo es deletéreo a las condiciones renales en general.

Evidencia de los estudios de necropsias:

*Butler y Lunman*¹³ encontraron que la causa de muerte en el 2% de 2043 necropsias en un hospital de niños se debía directamente a la pielonefritis, contrastando con solamente 3 muertes por nefritis en el mismo período. El 63% ocurrió por debajo de los 2 años de edad y la misma proporción tenía malformaciones del sistema renal. *Spark et al*⁸⁰ informaron resultados idénticos sobre la base de 355 necropsias de la niñez. Ellos notaron que las muertes preponderaban entre los varones con menos de 2 años de edad. *Neumann y Pryles*⁶⁰ estudiaron 1999 necropsias en niños con menos de 16 años durante un período de 30 desde el año 1933. Entre ellos habían 31 casos de pielonefritis (1.5%) y el 68% ocurrió en niños de menos de 2 años de edad, con una preponderancia de los varones. Durante todo el período hubo solamente dos muertes por fallo renal debido a pielonefritis crónica en un grupo de esta

edad. *Burke*¹² examinó las necropsias efectuadas en la Clínica Mayo durante los últimos 46 años y encontró que el 2.7% de 3100 niños habían muerto de pielonefritis, el 40% con menos de 1 año de edad. *North*⁶¹ encontró un 4% de pielonefritis en 310 necropsias de niños pero había una buena razón, que reside en la malformación de una enfermedad septicémica terminal en cada uno de los casos de muerte. Él consideró que no había apoyo en estos estudios para la génesis de la pielonefritis crónica adulta en la niñez. Pero quizás no sea entre las necropsias de la niñez que debiéramos buscar las huellas de un proceso que no alcanza su culminación hasta haber transcurrido una o dos décadas, sino más bien en los pacientes que aún viven.

En todos estos informes hay una extraordinaria consistencia.

La frecuencia de muerte por pielonefritis en la niñez es constante, ocurre precozmente y es fácilmente atribuible a circunstancias irrelevantes a nuestra encuesta. Sólo excepcionalmente en este grupo de edades la pielonefritis crónica viene a la autopsia.

En los estudios no limitados a niños, *Black*⁸ cita las cifras de necropsias para la pielonefritis crónica en Copenhague desde 1941 hasta 1946, la cual da una mortalidad de 5.6% de 3607 necropsias y en Praga desde 1952 hasta 1954, de 6.2% de 1196 necropsias. *Kimmelstiel et al.*⁴¹ usando un criterio muy estricto encontraron 97 casos (2.8%) de pielonefritis crónica entre 3393 necropsias desde 1954 hasta 1959. Solamente un caso tenía menos de 20 años de edad. Las alteraciones pielonefríticas focales fueron observadas en un 2.4% de los riñones y alteraciones difusas en el 0.4% restante. La proporción sexual fue de 1 hombre por cada 3 mujeres. *Kin-*

*caid, Smith et al.*⁴³ adscriben a la necropsia 25 de 44 casos de hipertensión maligna a la pielonefritis. Es interesante que solamente 8 de estos tenían historia de infección urinaria crónica. En los hombres la edad al morir fue alrededor de los 48 años como promedio y en las mujeres los 38 años, algo más tarde que las muertes por nefritis, particularmente en los hombres.

Un estudio reciente de las muertes en South Warwickshire ocurridas en la década de 1959 a 1968 inclusive fue llevada a cabo para este informe. Los hospitales de esta área sirven a una población semirural de unos 200,000 habitantes. Hubo 7555 exámenes postmortem y 76 (1%) muertes se debieron primariamente a la pielonefritis. La distribución entre los sexos fue igual, pero si se excluyen los varones con obstrucción prostática la frecuencia fue de 2:1 con preponderancia de las mujeres. En el mismo período hubo 24 muertes por nefritis con una mayoría de varones 2:1. En toda la década no hubo muertes de pielonefritis por debajo de los 20 años y solamente 4 (2 varones) por debajo de los 40. Se vio un aumento de las muertes entre las mujeres comprendidas entre los 40 y los 60 (8 muertes) mientras que no ocurrió un número importante de muertes hasta después de la edad de 70 años. Los cuadros para la nefritis fueron diferentes con 5 muertes por debajo de los 30 años y el resto quedó uniformemente distribuido hasta la edad de 50. La pielonefritis crónica fue frecuente como un diagnóstico subsidiario en las personas mayores, pero como la condición tiene, como hemos visto, poca influencia sobre la salud general hasta las etapas terminales, resulta dudoso si su presencia ha tenido algo que ver en el acortamiento de la vida.

La muerte de las personas jóvenes por la pielonefritis crónica en esta parte de Inglaterra son en el momento presente muy pocas. Algunas personas pueden haber sido transferidas a otros hospitales para una diálisis, pero este número es ciertamente muy pequeño y afectaría más a la nefritis que a la pielonefritis.

También puede ser que más casos designados como muertes por hipertensión con nefroesclerosis, sean de hecho pielonefriticas, pero ambas fueron también raras en estas series. Aunque también un número considerable de nacidos muertos y muertes neonatales por displasia u obstrucción renal congénita sin infección, es importante que no hubo muertes en la niñez debido a infecciones urinarias durante estos 10 años. En la última década la quimioterapia ha permitido a muchos niños con malformaciones renales graves pasar a través de la niñez con muy pocas reservas renales, creando un nuevo grupo de fatalidades en la segunda década de la vida, a menos que el trasplante renal se haga más frecuentemente disponible. Aproximadamente unos 100 casos de infección urinaria con reflujo han sido localmente identificados en los últimos 6 años y es probable que haya por lo menos la misma cantidad de niños sin diagnosticar en la comunidad. A pesar de todo, en la pasada década resulta que solamente un 10% de mujeres murió de pielonefritis crónica por debajo de los 60 años.

A menos que este trastorno aumente la frecuencia en la niñez (y no hay razón para creer que esto sea así) los efectos de la infección con reflujo no pueden ser cuantitativamente muy importantes.

La diferencia de la frecuencia postmortem entre estas cifras y las de Kim-

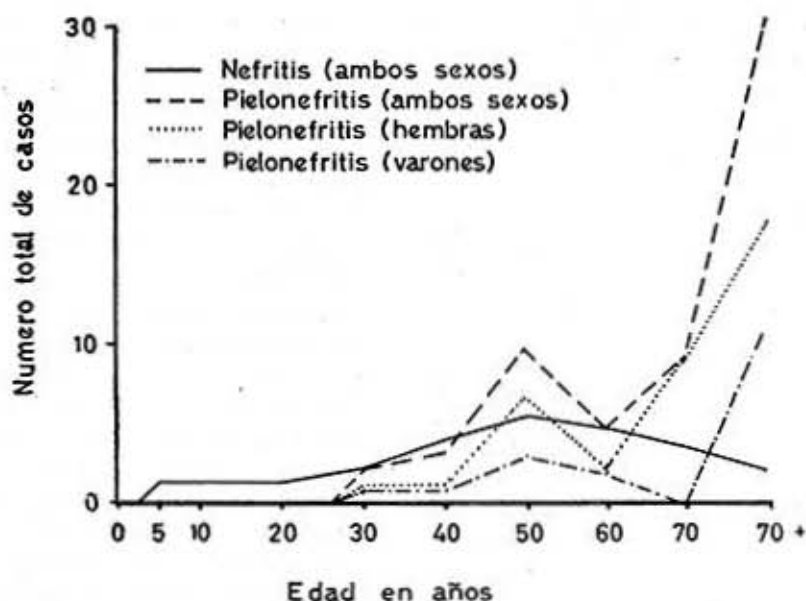


Fig. 1 *Número de muertes (por décadas) por nefritis y por pielonefritis en varones (excluyendo obstrucción prostática) y hembras 1959-1968 (récorde de necropsia del Hospital de South Warwickshire)*

mestiel et al.⁴¹ muy bien puede deberse, como declara Black,⁸ a los efectos del reconocimiento precoz y al tratamiento moderno. El considera que la muerte por uremia con pielonefritis ha dejado de ser común desde 1959.

Evidencia aportada por las estadísticas:

Si la piuria se toma como un criterio de diagnóstico Fuller²¹ estima la frecuencia de la infección urinaria en 27 pacientes por 1,000 habitantes al año, con una preponderancia 7 veces mayor en las hembras. Kunin⁴⁶ estima que 1 de cada 10 niñas escolares norteamericanas ha tenido bien bacteriuria o infección urinaria cuando llegan a los 18

años. Sussman et al.⁸⁶ encontraron que la frecuencia de la bacteriuria era de 3.5% entre las mujeres de cualquier edad comprendida entre los 20 y los 65 años. El 90% de las mujeres bacteriúricas tenía una historia de infección urinaria y el 34% de ellas tenía anomalías radiológicas en el tracto urinario.

Macauley⁵³ observa que estas cifras no se ajustan a una encuesta de pacientes con infección renal no curada y cuyo número aumenta año tras año. Como la frecuencia de la pielonefritis en uno y otro sexo es aproximadamente igual en la necropsia, la única explicación debe ser que en las niñas la infección desa-

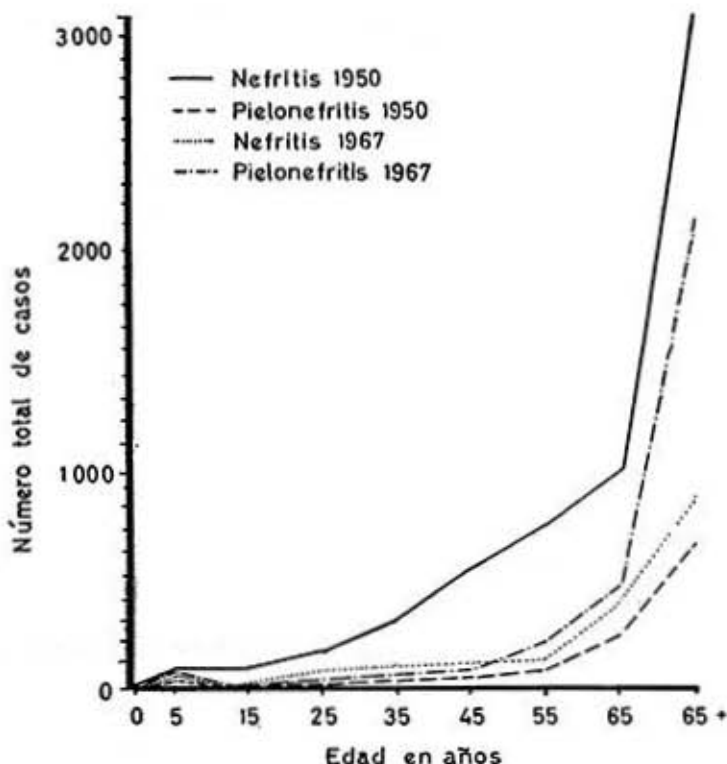


Fig 2 Total de muertes (por décadas) por nefritis y pielonefritis 1950 y 1967 (de los Reportes Estadísticos Generales anuales de Inglaterra y Gales)

parece eventualmente. Hodson,³³ observando que la cicatrización renal focal se ve con poca frecuencia en los departamentos de rayos-X después de los 45 años, investigó si tales pacientes habían muerto. Es dudoso si la primera o la tercera de estas explicaciones pueda ser la correcta. Clarke, Mielke y Leighton,³⁴ por ejemplo, estudiaron los diagnósticos de 5 millones de pacientes admitidos en hospitales de Estados Unidos y Canadá y encontraron que la frecuencia de admisiones en los hospitales por pielonefritis e infecciones del tracto

urinario, permanecieron numéricamente constantes por décadas desde 1 año hasta los 70. Por otra parte, las muertes por insuficiencia renal a todas las edades fue solamente una fracción muy pequeña de la cantidad admitida en cualquier grupo admitido de 10 años de edad.

Hood, Falkheden y Carlson,³⁵ en un importante trabajo de Goteborg, investigaron las muertes por enfermedades renales entre 1950 y 1965 de todos los pacientes de los hospitales de una población de 400,000 habitantes. El 90%

de ellos había sido autopsiado. Dividiendo este período de 15 años por la mitad, encontraron que mientras las muertes por glomerulonefritis crónica disminuyó de 3 a 1 por 100,000 a 2.7 por 100,000 del primer período al período posterior, los de pielonefritis no obstructiva crónica (42% de todas las muertes renales) se elevó de 3.8% a 7.4% por 100,000 de 1961 a 1965. Esta elevación se atribuye a un aumento del abuso de analgésicos, lo cual fue admitido por no menos del 78% de los pacientes. En lo que respecta a los sexos, no hubo muertes por pielonefritis no obstructiva en varones por debajo de los 40, muy pocas entre las hembras por debajo de los 30, y la gran mayoría estaba comprendida entre las mujeres de 50 a 60 años.

*Gault y Dossetor*²² observaron que, aunque la pielonefritis ha sido usualmente citada como una causa más común del fallo renal terminal que la glomerulonefritis, con un promedio estimado entre 1.5 — 5.1, la glomerulonefritis emergió de las estadísticas de los trasplantes renales como la causa más común del fallo renal sometido a este procedimiento.

Para esto se indican varias razones posibles, tal como un "bias" hacia los varones en la intervención quirúrgica para trasplantes o el hecho de que la pielonefritis terminal en la gente más joven está con frecuencia complicada con defectos anatómicos o neurológicos, así como entre los nefrólogos hay un reciente cambio apartándose de la pielonefritis como la causa probable del fallo de los riñones cicatrizados de etiología desconocida. Otra causa que *Gault y Dossetor* sugieren puede ser una verdadera caída en la frecuencia de una pielonefritis de esta gravedad debido a un tratamiento más eficiente. Pero la ex-

plicación que parece ser de más peso consiste en que las muertes por pielonefritis ocurren después de la quinta década con un límite máximo de edad para los trasplantes renales. Esto conduce finalmente a una consideración del registrador general de estadísticas (1950 y 1957) (Oficina de Registro General, 1952, 1958). Si en el Reino Unido las muertes por "pielitis, pielocistitis y pielonefritis" son comparadas con las muertes por "nefritis crónica" entre 1950 y 1967, observamos:

a) Que el total de muertes atribuibles a pielonefritis se ha elevado de 1 000 en 1950, con una idéntica frecuencia en el sexo, a 3 000 en 1967, predominando las mujeres en una proporción de 2 a 1.

b) Que el total de muertes designadas como "nefritis crónica" ha descendido de 5 500 en 1960 (igual para los dos sexos) a 1 500 en 1967.

c) Estas tendencias pueden en parte ser explicadas por una transferencia de los casos de nefritis crónica a la categoría de pielonefritis, debido a un aumento de la creencia por parte de la profesión médica en la última condición como causa de la nefritis intersticial crónica.

d) Entre las muertes por pielonefritis ocurridas en 1967 la preponderancia de las mujeres es aparente en cada grupo de edades después de la primera década (en la que se invierte la proporción de los sexos) haciéndose más extraordinaria con el avance de la edad.

e) La curva del aumento de la frecuencia de la pielonefritis a través de las décadas de la vida comienza a elevarse entre los 40 y los 50, agudamente después de los 50 y precipitadamente después de los 60.

f) La forma general de la curva de la nefritis crónica en 1967 es similar, con

más muertes en las primeras décadas adultas. Entre los 40 y los 50, las muertes por pielonefritis superan a las de nefritis, pero después de esta edad las dos curvas se elevan agudamente.

g) Entre los 10 y los 40 años las muertes totales por pielonefritis sumaron solamente 146 en 1967 (un total de 4.8% de muertes por esta causa), con una incidencia de 2 mujeres por cada hombre.

Aunque no se le debe dar un gran valor al diagnóstico basado en los certificados de defunción, algunas observaciones son válidas, particularmente en la medida en que estas cifras corresponden en una forma general con lo que hemos aprendido de las pequeñas series locales basadas en los informes de las necropsias. Podemos ver que un pequeño grupo de pacientes pielonefríticos muere en las primeras décadas de la vida adulta, ejemplos indubitables de pielonefritis lenta ya gravemente dañados durante la niñez, cuyas muertes prematuras pudieron haberse anticipado si, de hecho, se hubiese mencionado el daño renal.

Pero resulta que cualquier impacto sobre la mortalidad de un grupo de muchachas, mucho más numeroso con reflujo y algún grado de cicatrización renal focal debe demorarse por lo menos hasta después de la mitad de la vida y en las cifras del registrador general el aumento paralelo en las muertes de nefritis crónica después de esa edad (que no se observa en los estudios de necropsia que hemos examinado) confirma la confusión en el diagnóstico que todavía existe entre las dos. Aun más, la continuación después de los 40 años de una diferencia sexual en la mortalidad desfavorable a las mujeres (ausente en las cifras por nefritis crónica) indica que hay una influencia adversa particular en la pielonefritis, la cual está confinada a las

mujeres. Viendo que estos pacientes han muerto no de pielonefritis aguda sino crónica, esta influencia debe derivarse de las primeras décadas. Las complicaciones renales del embarazo, si no están basadas en una infección preexistente, generalmente están clasificadas como nefritis crónica, pero, como hemos visto, muchos casos de toxemia del embarazo están, en cualquier caso, predisuestas por una pielonefritis subyacente. El desarrollo reciente de la pielonefritis aguda en las mujeres jóvenes, el cual puede conducir a la muerte, parece ser poco corriente, ya que como hemos visto en nuestros estudios, una gran parte de los ejemplos de pielonefritis de la luna de miel o del embarazo son de hecho recurrencias de infecciones anteriores.

Se llega a la conclusión insoslayable de que esta mortalidad tardía en las mujeres debe achacarse a una infección urinaria de la juventud, y que ésta representa una influencia adversa específico-sexual que opera contra algunas mujeres a través de sus vidas adultas.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

En este país el tratamiento de la infección urinaria recurrente acompañada de reflujo en los niños ha sido fundamentalmente conservador, lo que es decir, el empleo de una quimioterapia a largo plazo en preferencia a la intervención quirúrgica.

*Edwards, Normand y Smellie*¹⁹ informaron que el reflujo había desaparecido en el 40% de los niños tratados después de varios años de continua quimioterapia y que la cicatrización reciente en los riñones de los niños así tratados muy pocas veces se veían. *Hodson*²⁴ observó riñones contraídos al reanudar el crecimiento cuando la orina se mantuvo estéril. *Pryles*⁶⁷, *Mac Gregor y Freeman*⁵⁵ también hicieron reclamos para el tra-

tamiento conservador. El mero hecho de que muchas infecciones urinarias de la niñez desaparezcan aparentemente más tarde, ha sido un poderoso consejero hacia una actitud conservadora⁵⁵.

Sin embargo, evidencia concluyente de su valor a largo plazo no puede obtenerse de estudios como éste.

El estudio de *Scott y Stanfeld*⁵⁴, en el que 23 niños sometidos a intervenciones quirúrgicas para el reflujo se compararon con 24 que no se sometieron, estaba limitado por el hecho de que no todos los casos no operados fueron continuamente mantenidos bajo quimioterapia, disminuyendo la fuerza de la observación el hecho de que en un período de 3 años el crecimiento promedio de los riñones fue mayor en el grupo operado. *Scott*⁵⁵ en un trabajo reciente encontró un promedio de éxitos de 97% entre otros casos publicados. La recaída de infección fue vista aún después de la operación en una cuarta parte de los casos, pero la complicación de la obstrucción uretral posoperatoria se observó solamente en el 4% de los casos. *Edwards et al.*¹⁸ informan un promedio de complicación similar para los niños tratados quirúrgicamente y lo consideran demasiado alto para ser considerado el método de tratamiento preferido. La utilización de la quimioterapia a largo plazo sin la intervención quirúrgica resultó en un promedio de reinfección de un 20% en un período de 4 años.

Debemos ser precavidos en la utilización de los impresionantes beneficios de la quimioterapia a largo plazo en los niños para justificar el mismo régimen en los adultos (*British Medical Journal*). De hecho, no hay evidencia de que en los adultos produzca buenos efectos. *McGovern y Marshall*⁵⁴ no dudan que, en los adultos, la corrección quirúrgica del

reflujo, con frecuencia, evitará la progresión del daño renal, mientras que ninguno de sus vasos empeoró con la operación. *Kern y Malamet*⁴⁰, discutiendo el reflujo de los adultos, observaron que "aunque el niño en desarrollo puede mejorar con el tratamiento conservador, solamente un paciente adulto (de 17 tratados) ha mejorado con este régimen".

Esta controversia no tiene solución, pero podemos dudar poco de que si fueran reconocibles durante la niñez los casos de reflujo que continúan hasta la vida habría un fuerte caso para eliminar el reflujo quirúrgicamente a una edad temprana. El valor de los estudios a largo plazo actualmente en progreso puede que no muestren los métodos conservadores como el mejor procedimiento terapéutico aplicable generalmente, como para definir a aquellos pacientes que son refractarios a él y quienes para su mayor protección en la vida posterior requieren un tratamiento quirúrgico en la niñez. Un trabajo reciente⁶⁹ argumenta que los lactantes con un reflujo grueso deben ser operados, debido a que la considerable experiencia de los autores indica que los efectos hidrostáticos a esta edad vulnerable son por lo menos tan dañinos como la infección y que el daño progresivo está limitado a aquellos con el grado más grave de reflujo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los estudios de la necropsia de los riñones de adultos sugieren que la destrucción renal progresiva del tipo designado como PC puede progresar independientemente de la infección bacteriana continua. Si la infección ha tenido o no parte en la iniciación de las alteraciones de cualquier riñón dado, no puede afirmarse con absoluta certeza, aunque la presencia de la atrofia papilar constitu-

ye un signo confirmatorio de valor. La cicatrización focal ordinaria de los riñones es indicativa de un daño infligido en la niñez, mientras que el daño infligido en el riñón adulto conduce a un encogimiento general mayor y es menos capaz de ser detectado por el uso de los rayos-X. Dentro del grupo de riñones pequeños generalmente contraídos hay un número de entidades recientemente reconocidas, tanto hereditarias como adquiridas, que pueden conducir a la uremia en la vida temprana y que, especialmente en los varones, erróneamente se ha referido como el resultado de la pielonefritis.

El reflujo vesicoureteral puede ser indiscriminado como la asociación más invariable con los riñones gravemente dañados por la pielonefritis. Esto está particularmente bien documentado en los niños, pero mientras más se busca entre los adultos, más la encontramos. En la mayoría de los casos la condición es congénita en muchos casos con una tendencia a una cesación natural a medida que avanza la edad y también parece que algunas veces cesa cuando la cicatrización pielonefrítica se ha hecho grave. Lo que precisamente daña es la combinación de reflujo con infección, y parece haber una especial vulnerabilidad a estos efectos de la enfermedad para los riñones de niños con menos de 5 años de edad.

Muchos estudios de observación son tan poco selectivos que resultan confusos; pero está claro que las infecciones fatales de la niñez están en su mayor parte limitadas a un grupo de niños con malformaciones congénitas obstructivas y éstas ocurren dentro de los 2 primeros años de vida. En el período neonatal la infección tiene un pronóstico diferente y mejor, si no es parte de una enfermedad septicémica debido a que los riñones mal formados o los casos con re-

flujo muy pocas veces se infectan tan rápidamente después del nacimiento. Durante la niñez subsiguiente y la primera fase de la vida adulta la gran mayoría de la gente joven con infección urinaria recurrente permanece en buena salud excepto en lo que respecta a sus recurrencias, aunque algunas veces presenten anomalías pielográficas. La hipertensión o la disminución de la función renal sólo se ve ocasionalmente. Hay sin embargo un pequeño grupo con un curso maligno que muere de "pielonefritis lenta" en la adolescencia, o más comúnmente en la primera etapa de la vida adulta, la cual constituye una forma muy insidiosa de fallo renal con o sin hipertensión y con frecuencia sin la aparición de síntomas de la enfermedad hasta las etapas finales. Muchos de estos pacientes son mujeres; la evidencia directa apoya la hipótesis de que ellas representan el resultado final de una infección renal destructiva, a menudo clínicamente silente, asociada con reflujo vesicoureteral durante la primera etapa de la niñez. Estos pacientes no parecen deber su inexorable decadencia a las reinfección repetidas. Numéricamente este es un pequeño grupo.

En algunos de los que quedan con infecciones recurrentes, quienes forman la gran mayoría, el progresivo deterioro visto por los rayos X se observa en los riñones después de muchos años, particularmente y quizás únicamente, cuando hay reflujo.

A la edad en que las encuestas publicadas terminan, este daño no fue reconocible por los estudios de la función renal; así que necesitamos buscar en otra parte el resultado final de estos pacientes. La pielonefritis del embarazo no puede ser implicada como la causa primera de un gran daño renal, ya que todas las evidencias indican que es ese

daño preexistente el que sale a relucir en este momento. Sin embargo, este daño puede ser seriamente agravado por la infección en el embarazo.

Los estudios de la necropsia confirman que es constante la mortalidad producida por la pielonefritis de la niñez y que ocurre temprano y de causas sin importancia en la vida posterior.

Las muertes por PC en la niñez son excepcionales y verdaderamente pocas por debajo de los 40 años de edad. Por esta causa, las muertes entre las mujeres comienzan a aumentar después de los 40 y más notablemente después de los 50, pero la precipitada elevación de la mortalidad que se observa en la ancianidad de ambos sexos no ocurre hasta después de los 60. Inclusive a esta edad las mujeres predominan en una proporción de 2 a 1, si se excluyen los casos prostáticos. Otras estadísticas nos llevan a la conclusión de que una influencia adversa haciéndose cada vez más obvia con el avance de la edad opera sobre las mujeres y causa un desproporcionado número de muertes por PC entre los 50 y los 70 años de edad. Se deduce que no es hasta esta época de la vida de las mujeres, que presenciamos el impacto final del daño renal infligido por la infección urinaria durante la niñez, otra condición en la que observamos el mismo riesgo desproporcionado de la mujer.

En las mujeres jóvenes el riesgo de muerte o la invalidez posterior a la infección urinaria de la niñez está comúnmente exagerado. Este riesgo es me-

nos una ansiedad estadística que una serie de tragedias individuales, numéricamente pequeña, pero lo más devastador es que ocurre en un período creador de la vida. En la gran mayoría de los casos la tendencia a la infección urinaria se desvanece lentamente sin efecto pernicioso alguno sobre la salud y resulta cuando más un hallazgo incidental de pérdida unilateral de la sustancia renal después de la muerte por alguna otra causa. Pero no todos escapan tan ligeramente; hay una fracción importante de nuestras mujeres en la edad mediana tardía directamente atribuible a experiencias pielonefriticas precoces. Unos 20 años de vida pueden ser tronchados de las vidas de las mujeres por este azote de la niñez.

¿Podría este número ser reducido por la corrección quirúrgica del reflujo persistente al final de la niñez?

Hay poca evidencia pero ninguna prueba que esto podría ser cierto, por lo que se necesitan estudios controlados. En lo que respecta a los pocos que sucumben a la "pielonefritis lenta" la prevención depende de su detección en la infancia. Debido a que se desconoce la razón de esta vulnerabilidad especial de estos pacientes, todavía resulta incontestable la pregunta de si el tratamiento precoz sería protector, pero el primer paso esencial debe ser la identificación por pruebas investigativas mejoradas y dirigidas a los grupos de edades correspondientes a los lactantes y a los niños en desarrollo de la etapa antes mencionada en adelante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Allen, T. D.: Pathogenesis of urinary-tract infections in children. *New Eng. J. Med.* 273: 1421, 1965.
- 2.—Angell, M. E.; Relman, A. S. and Robbins, S. L.: "Active" chronic pyelonephritis without evidence of bacterial infection. *New Eng. J. Med.* 278: 1303, 1968.
- 3.—Ashken, M. H.: A study of the renal vascular patterns in hypertension, chro-

- nie pyelonephritis and other diseases. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* 40: 82, 1967.
- 4.—*Baker, R.; Masted, W.; Maylath, J. and Shuman, I.*: Relation of age, sex and infection to reflux. *J. Urol.* 95: 27, 1966.
 - 5.—*Bengtsson, U.; Lincoln, K. and Hood, B.*: Long-term antibacterial treatment of chronic pyelonephritis. *Acta Med. Scand.* 181: 641, 1967.
 - 6.—*Bergstrom, T.; Lincoln, K.; Redin, B. and Winberg, J.*: Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. *Acta Paed. Scand.* 57: 186, 1968.
 - 7.—*Black, D. A. K.*: The problem of chronic pyelonephritis. *Practitioner* 197: 593, 1966.
 - 8.—*Black, D.A.K.*: Renal disease. 2da. Ed. Blackwell, Oxford, 1967, p. 350.
 - 9.—*Blight, E. M. Jr. and O'Shaughnessy, E. J.*: Vesicoureteral reflux in children: a prospective study. *J. Urol.* 102: 44, 1969.
 - 10.—*Brentiens, J.R.H.; Brecken, J.; Felkamp-Vroom, T. and Helder, A. W.*: Pyelonephritis-like lesions as a late effect of diffuse intravascular coagulation. *Acta Med. Scand.* 183: 203, 1968.
 - 11.—*Bruetzere, J.*: Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant et le nourrisson. *J. Urol. Néph.* 71: 141, 1965.
 - 12.—*Burke, E. C.*: Commentary on urinary tract infections in children. *Mayo Clin. Proc.* 40: 113, 1965.
 - 13.—*Butler, A. M. and Lanman, T. H.*: Examination of the child with chronic pyelonephritis. *New Eng. J. Med.* 217: 725, 1937.
 - 14.—*Clarke, B. G.; Mielke, R. and Leighton, E.*: Urology in hospitals of the United States and Canada, 1963 and 1964. *J. Urol.* 96: 417, 1966.
 - 15.—*Crocker, D. W.; Neuton, K. A. and Harrison, J. H.*: Results of surgical management of unilateral pyelonephritis with hypertension. *Amer. J. Surg.* 110: 405, 1965.
 - 16.—*DeLuca, F. G.; Fisher, J. H. and Swenson, O.*: Review of recurrent urinary tract infections in infancy and early childhood. *New Eng. J. Med.* 268: 75, 1963.
 - 17.—*De Wardener, H. E.*: The difficulty of diagnosing pyelonephritis. *Brit. J. Urol.* 37: 1, 1965.
 - 18.—*Edwards, D.; Normand, I.C.S. and Smelie, J.M.*: Vesicoureteric reflux. *Lancet* 1: 1376, 1968.
 - 19.—*Emmett, J. L.; Alvarez-Ierena, J. J. and McDonald, J. R.*: Atrophic pyelonephritis versus congenital renal hypoplasia. *J. Amer. Med. Ass.* 148: 1470, 1952.
 - 20.—*Freedman, L. R.*: Chronic pyelonephritis at autopsy. *Ann. Int. Med.* 66: 697, 1967.
 - 21.—*Faller, J. C.*: Urinary infections. *J. Coll. Gener. Pract.* 11: 294, 1966.
 - 22.—*Gault, M. H. and Dossetor, J. B.*: Chronic pyelonephritis: relative incidence in transplant recipients. *New Eng. J. Med.* 275: 813, 1966.
 - 23.—General Register Office (1952 and 1968) Registrar General's Statistical Review for England and Wales for 1950 (and 1967). Part I, Tables, Medical, H.M.S.O. London.
 - 24.—*Gianantonio, C. A.; Vitacco, M.; Mendilaharsu, F. and Gallo, G.*: The hemolytic-uremic syndrome: renal status of 76 patients at long-term follow-up. *J. Pediat.* 72: 757, 1968.
 - 25.—*Gil, G. N. and Hayslett, J. P.*: Hereditary nephritis and pregnancy. *Amer. J. Obst. Gynec.* 104: 19, 1969.
 - 26.—*Gower, P. E.; Haswell, B.; Sidaway, M. E. and de Wardener, H. E.*: Follow-up of 164 patients with bacteriuria of pregnancy. *Lancet* 1: 990, 1968.
 - 27.—*Halverstadt, D. B.; Leadbetter, G. W., Jr. and Field, R. A.*: Pyelonephritis in the diabetic: correlation of open renal biopsies and bacteriologic studies. *J. Amer. Med. Ass.* 195: 827, 1966.
 - 28.—*Hanley, H. G.*: Pyelonephritis and ascending infection from the lower urinary tract. *J. Urol.* 91: 1, 1964.
 - 29.—*Hanley, H. G.*: Pyelonephritis of pregnancy. *Brit. J. Urol.* 37: 53, 1965.
 - 30.—*Heidrick, W. P.; Mattingly, R. F. and Amberg, J. R.*: Vesicoureteral reflux in pregnancy. *Obst. Gynec.* 29: 571, 1967.
 - 31.—*Hickler, R. B.; Birbari, A. E.; Howard, F. H.; Crocker, D. W.; Lauler, D. P.; Harrison, J. H.; Crane, C. and Vagnucci, A. I.*: A comparison of unilateral pyelonephritis and renal artery stenosis associated with hypertension. *Amer. J. Surg.* 109: 715, 1965.
 - 32.—*Hinman, F.; Jr. and Miller, E. R.*: Mural tension in vesical disorders and ureteral reflux. *J. Urol.* 91: 33, 1964.
 - 33.—*Hodson, C. J.*: Coarse pyelonephritic scarring of atrophic pyelonephritis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58: 785, 1965.
 - 34.—*Hodson, C. J.*: The radiology of chronic pyelonephritis. *Post. Med. J.* 41: 477, 1965.
 - 35.—*Hodson, C. J. and Wilson, S.*: Natural history of pyelonephritic scarring. *Brit. Med. J.* 2: 191, 1965.
 - 36.—*Hood, B.; Falkheden, T. and Carlsson, M.*: Trends and present pattern of mortality in chronic uremia. *Acta Med. Scand* 181: 561, 1967.

- 37.—*Hutch, J. A.; Ayres, R. D. and Noll, L. E.*: Vesico-ureteral-reflux. *Lancet* 1: 218, 1967.
- 38.—*Kanasawa, M.; Moller, J.; Good, R. A. and Vernier, R. L.*: Dwarfed kidneys in children. *Amer. J. Dis. Child.* 109: 130, 1965.
- 39.—*Kase, S.*: Eighteen years of ureterovesical obstruction with hydronephrosis and megaloureter in a solitary kidney. *J. Urol.* 94: 327, 1965.
- 40.—*Kern, H. B. and Malament, M.*: Vesico-ureteral reflux and the adult male. *Brit. J. Urol.* 41: 295, 1969.
- 41.—*Kimmelsiel, P.; Kin, O. J.; Beres, J. A. and Wellmann, K.*: Chronic pyelonephritis. *Amer. J. Med.* 30: 589, 1961.
- 42.—*Kincaid-Smith, P.; Bullen, M.; Mils, J.; Fussell, U.; Huston, N. and Goon, F.*: The reliability of secreting tests for bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 2: 61, 1964.
- 43.—*Kincaid-Smith, P.; McMichael, J. and Murphy, E. A.*: The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Quarterly J. Med.* 27: 117, 1958.
- 44.—*Kleeman, C. R.; Hewitt, W. L. and Guze, L. B.*: Pyelonephritis *Medicine* 39: 3, 1960.
- 45.—*Klotz, P. G.*: Ureteral reflux in adults. *Canad. Med. Ass. J.*: 100: 4, 1969.
- 46.—*Kunin, C. M.*: Emergence of bacteriuria, proteinuria and symptomatic urinary tract infections among a population of schoolgirls followed for 7 years. *Pediatrics* 41: 968, 1968.
- 47.—*Laplante, R. and Etienne, M.*: L'infection urinaire néonatale: à propos de 34 observations personnelles. *Arch. Franc. Péd.* 25: 1059, 1968.
- 48.—Leading article. Chronic bacteriuria. *Brit. Med. J.* 1: 661, 1969.
- 49.—*Lindblad, B. S. and Ekengren, K.*: The long term prognosis of non-obstructive urinary tract infection in infancy and childhood after the advent of sulphonamides. *Acta Paed. Scand.* 58: 25, 1969.
- 50.—*Little, P. J.; McPherson, D. R. and Wardener, H. E.*: The appearance of the intravenous pyelogram during and after acute pyelonephritis *Lancet* 1: 1186, 1965.
- 51.—*Lloyd Still, J. and Cottom, D.*: Severe hypertension in childhood. *Arch. Dis. Child.* 42: 34, 1967.
- 52.—*Longcope, W. T. and Winkenwerder, W. L.*: Clinical features of the contracted kidney due to pyelonephritis. *Bull. John. Hopk. Hosp.* 53: 255, 1933.
- 53.—*Macalay, D.*: Recurrent urinary infection in girls. The case for conservative management. *Lancet* 2: 1319, 1964.
- 54.—*McGovern, J. H. and Marshall, V. F.*: Reflux and pyelonephritis in 35 adults. *J. Urol.* 101: 668, 1969.
- 55.—*MacGregor, M. E. and Freeman, P.*: Subclassification of childhood urinary tract infections as anasis to prognosis. In urinary tract infection p. 95 Ed. by F. O'Grady and W. Brumfitt. Oxford University Press, London, 1968.
- 56.—*Meadow, S. R.; White, R. H. R. and Johnston, N. M.*: Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. 1-Pyuria and bacteriuria. *Brit. Med. J.* 3: 81, 1969.
- 57.—*Mildenbergher, H.; Fendel, H. and Marget, W.*: Das spätschicksal der Kinder mit Harnwegsinfektionen. *Deuts. Mediz. Woch.* 91: 1293, 1966.
- 58.—*Mongeau, J. G. and Worthen, H. G.*: Nephronophthisis and medullary cystic disease. *Amer. J. Med.* 43: 345, 1967.
- 59.—*Murdoch, J. McC.; Geddes, A. M.; Tolloch, W. S.; Newsam, J. E.; Thompson, W. N.; Bidwell, D. and Wallace E. T.*: The problem of pyelonephritis. *Practitioner* 196: 800, 1966.
- 60.—*Neumann, C. G. and Pryles, C. V.*: Pyelonephritis in infants and children. *Amer. J. Dis. Child.* 104: 215, 1962.
- 61.—*North, A. F.; Jr.*: Pyelonephritis in children: an autopsystudy. *J. Urol.* 95: 622, 1966.
- 62.—*Penn, I. A. and Bredahl, P. D.*: Ureteric reflux and renal damage. *Aust. New Zeal. J. Surg.* 37: 163, 1967.
- 63.—*Perkoff, G. T.*: The hereditary renal diseases. *New Eng. J. Med.* 277: 79, 1967.
- 64.—*Persky, L.*: Pyelonephritis in children. *J. Urol.* 94: 20, 1965.
- 65.—*Platt, R. and Davson, J.*: A clinical and pathological study of renal diseases. II. Diseases other than nephritis. *Quart. J. Med.* 19: 33, 1950.
- 66.—*Potter, K. A. and Giles, H. McC.*: A pathological study of five cases of pyelonephritis in the newborn. *Arch. Dis. Childh.* 31: 303, 1956.
- 67.—*Pryles, C. V.*: Progress in Pyelonephritis. Philadelphia, Davis, 1965, p. 735.
- 68.—*Relman, A. S.*: Comment (on chronic pyelonephritis) In *Controversy in Internal Med.* p. 328. Ed. by F. J. Ingelfinger, A. S. Relman and M. Finland. Saunders, Philadelphia, 1966.
- 69.—*Rolleston, G. L.; Shannon, F. T. and Utley, W. L. F.*: Relationship of infantile vesico-ureteric reflux to renal damage. *Brit. Med. J.* 1: 460, 1970.
- 70.—*Rosenheim, M. L.*: Problems of chronic pyelonephritis. *Brit. Med. J.* 1: 1433, 1963.
- 71.—*Saphir, O. and Taylor, B.*: Pyelonephritis lenta. *Ann. Int. Med.* 36: 1017, 1952.

- 72.—*Savage, D. C. L.; Wilson, M. I.; Ross, E. M. and Fee, W. M.*: A symptomatic bacteriuria in girl entrants to Dundee primary schools. *Brit. Med. J.* 3: 75, 1969.
- 73.—*Scott, J. E. S.*: Results of anti-reflux surgery. *Lancet* 2: 68, 1969.
- 74.—*Scott, J. W. S. and Stansfeld, J. M.*: Treatment of vesico-ureteric reflux in children. *Arch. Dis. Child.* 43: 323, 1968.
- 75.—*Smallpeice, V.*: Urinary tract infection in childhood and its relevance to disease in adult life. Heinemann, London, 1968.
- 76.—*Smellie, J. M.*: Medical aspects of urinary infection in children. *J. Roy. Coll. Phys. London*, 1: 189, 1966.
- 77.—*Smellie, J. M. and Hodson, C. J.; Edwards, D. and Normand, I. C. S.*: Clinical and radiological features of urinary tract infections in children. *Brit. Med. J.* 2: 1222, 1964.
- 78.—*Smellie, J. M. and Normand, I. C. S.*: Clinical features and significance of urinary tract infection in children. *Proc. Roy. Soc. Med.* 59: 415, 1966.
- 79.—*Smith, J. F.*: The diagnosis of the scars of chronic pyelonephritis. *J. Clin. Path.* 15: 522, 1962.
- 80.—*Spark, H.; Travis, L. B.; Dodge, W. F.; Daeschner, C. W.; Jr. and Hopps, H. C.*: Prevalence of pyelonephritis in children at autopsy. *Pediatrics* 30: 737, 1962.
- 81.—*Spence, H. M.; Murphy, J. J.; McGovern, J. H.; and Pryles, C. V.*: Urinary tract infections in infants and children. *J. Urol.* 91: 623, 1964.
- 82.—*Spicer, R. D.; Ogg, C. S.; Saxton, H. M. and Cameron, J. S.*: Renal medullary cystic disease. *Brit. Med. J.* 1: 824, 1969.
- 83.—*Stamey, T. A.; Govan, D. E. and Palmer, J. M.*: The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. *Medicine* 44: 1, 1965.
- 84.—*Stansfeld, J. M.*: Relapses of urinary-tract infections in children. *Brit. Med. J.* 1: 635, 1966.
- 85.—*Steele, R. E. Jr.; Leadbetter, G. W. Jr. and Crawford, J. D.*: Prognosis of childhood urinary-tract infection. *New Eng. J. Med.* 269: 883, 1963.
- 86.—*Sussman, M.; Asscher, A. V.; Waters, W. E.; Evans, J. A. S.; Campbell, H.; Evans, K. T. and Williams, J. E.*: Asymptomatic significant bacteriuria in non-pregnant women. I. Description of a population. *Brit. Med. J.* 1: 799, 1969.
- 87.—*Turner-Warwick, R. T.*: Ureteric reflux: the clinical problem and investigation. *Proc. Roy. Soc. Med.* 55: 419, 1962.
- 88.—*Weiss, S. and Parker, F. Jr.*: Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. *Medicine* 18: 221, 1939.
- 89.—*Whalen, R. E. and McIntosh, H. D.*: The spectrum of hereditary renal diseases. *Amer. J. Med.* 33: 282, 1962.
- 90.—*Wharton, L. R.; Gray, L. A. and Guild, H. G.*: The late effects of acute pyelitis in girls. *J. Amer. Med. Ass.* 109: 1597, 1937.
- 91.—*Williams, D. I.*: Pyelonephritis and reflux. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58: 1038, 1965.
- 92.—*Williams, G. L.; Davies, D. K. L.; Evans, K. T. and Williams, J. E.*: Vesicoureteric reflux in patients with bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 2: 1202, 1968.
- 93.—*Woodruff, J. D. and Evertt, H. S.*: Prognosis in childhood urinary infections in girls. *Amer. J. Obst. Gynec.* 68: 798, 1954.