

Artículo original

Relación entre pielonefritis aguda, daño renal y reflujo vesicoureteral

Dras. Laura Alconcher* y Marcela Tombesi**

RESUMEN

Introducción. La relación entre pielonefritis aguda, reflujo vesicoureteral y daño renal es compleja.

Objetivos. Determinar: 1) prevalencia de daño renal en pacientes con pielonefritis aguda, 2) relación entre reflujo, edad, número de recurrencias y daño, 3) evolución de los pacientes con daño.

Población, material y métodos. Se estudiaron 95 pacientes con pielonefritis aguda y se excluyeron aquellos con diagnóstico prenatal de reflujo vesicoureteral u otra malformación sin reflujo. Todos fueron estudiados con ecografía, cistouretrografía miccional y centellografía renal. Se definió como daño a la presencia de defectos focales o una función renal diferencial <45% a los 6 meses de la pielonefritis aguda. Durante el seguimiento de los pacientes con daño se evaluó tensión arterial, proteinuria y depuración de creatinina. Se aplicó la prueba de la ji al cuadrado y se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados. Sesenta y siete pacientes presentaron reflujo vesicoureteral (70,6%) y 48 (50,5%) daño renal. El 49% y el 54% de los pacientes con reflujo y sin él tuvieron daño ($p = 0,70$). El daño renal fue más frecuente en los mayores de 2 años (72% contra 40%, $p = 0,003$). El 30%, 53% y 61% de los pacientes con 1, 2 o más episodios de pielonefritis aguda, respectivamente, presentaron daño. Siete pacientes desarrollaron hipertensión, 14 proteinuria y en 1 se deterioró la función renal.

Conclusiones. La mitad de los pacientes con pielonefritis aguda tuvieron daño renal. Hubo daño sin reflujo vesicoureteral y reflujo sin daño. La probabilidad de daño aumentó con la edad y las recurrencias. El 15% de los pacientes con daño renal desarrolló hipertensión y el 29% proteinuria.

Palabras clave: pielonefritis aguda, daño renal, reflujo vesicoureteral, centellografía renal.

SUMMARY

Introduction. The relationship between acute pyelonephritis, vesicoureteral reflux and renal damage is controversial.

Objectives. To determine: 1) prevalence of renal damage in children with acute pyelonephritis, 2) relationship between reflux, age, number of recurrences and renal damage, 3) evolution of patients with renal damage.

Population, material and methods. We studied 95 patients with acute pyelonephritis. All of them were investigated with ultrasonography, cystouretrography and renal scintigraphy. Patients with antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux or other non-reflux urologic abnormalities were excluded. Renal damage was defined as focal defects and /or a diffuse reduction of the uptake with a relative renal function below 45%, 6 months after the acute

pyelonephritis. Blood pressure, proteinuria and creatinine clearance in patients with renal damage were evaluated. We used Chi square, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. Sixty seven patients (70.6%) had vesicoureteral reflux and 48 (50.5%) renal damage. Renal damage was present in 49% and 54% of patients with and without reflux ($p = 0.70$) pNS. Forty per cent and 72% of patients younger and older than 2 year old had renal damage ($p = 0.003$). Renal damage was observed in 30%, 53% and 61% of patients with 1, 2 and more acute pyelonephritis. During the follow-up of patients with renal damage 7 developed hypertension, 14 proteinuria and 1 decreased renal function.

Conclusions. Half of the patients with acute pyelonephritis had renal damage. There was reflux without renal damage and renal damage without reflux. Renal damage increased with age and recurrences of acute pyelonephritis. Hypertension and proteinuria developed in 15% and 29% of patients with renal damage, respectively.

Key words: acute pyelonephritis, vesicoureteral reflux, renal damage, renal scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) es la enfermedad bacteriana más común en los tres primeros meses de vida. Posteriormente, es la tercera causa de fiebre después de las respiratorias y gastrointestinales. El índice de recurrencias es alto, más de la mitad de las niñas tendrán recurrencias aisladas o múltiples, aun en la vida adulta. La pielonefritis aguda (PNA), proceso infeccioso que afecta el parénquima renal, produce daño permanente en el 20-40% de los pacientes.^{1,2} El daño renal puede tener consecuencias graves, como insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial y complicaciones del embarazo. Por tal razón, es fundamental identificar el grupo de pacientes con riesgo de desarrollar daño renal. Su fisiopatología no está aún totalmente aclarada, por lo que su prevención es difícil. Los factores implicados en el desarrollo de daño renal son: el reflujo vesicoureteral (RVU), la obstrucción de la

* Unidad de Nefrología Infantil.

**Servicio de Medicina por Imágenes. Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna", Bahía Blanca.

Correspondencia:

Dra. Laura Alconcher.
alconcher@arnet.com.ar.

Aclaración de intereses:

No existió apoyo financiero para la realización de este estudio.

vía urinaria, la edad (existe mayor riesgo en los menores de 2 años), el número de episodios de PNA, la demora terapéutica, la virulencia bacteriana y la susceptibilidad individual.³⁻⁵

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron: 1) determinar la prevalencia de daño renal en pacientes con PNA, 2) establecer la relación entre daño renal y RVU, daño y edad, daño y número de recurrencias, y 3) evaluar la evolución alejada de los pacientes con daño renal.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y de asociación. Se analizaron las historias clínicas de 302 pacientes con diagnóstico de PNA asistidos en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Penna de Bahía Blanca, entre enero de 1993 y diciembre de 2005. Se incluyeron los pacientes estudiados con ecografía renal y vesical, cistouretrografía miccional (CUGM) y al menos una centellografía renal con tecnecio ^{99m} ácido dimercaptosuccínico (DMSA) después de 6 meses de la PNA y seguidos por el mismo equipo de nefrólogo y radiólogo infantil. Se excluyeron todos los pacientes con diagnóstico de RVU sospechado a través de la ecografía prenatal o con otra malformación del tracto urinario distinta al RVU. Noventa y cinco pacientes, 73 mujeres (77%) y 22 varones (23%) cumplieron los criterios de inclusión.

El diagnóstico de PNA se basó en la clínica, el sedimento urinario y el cultivo de orina. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, dolor lumbar, disuria y alteración del estado general. En los menores de 2 años la hipertermia frecuentemente se asoció a rechazo alimentario y detención de la curva ponderal. Se consideró como sedimento urinario patológico a aquél con más de 5 leucocitos por campo de gran aumento y como bacteriuria significativa a la presencia de 100.000 o más unidades formadoras de colonias por mililitro de un único germen, en una o más muestras de orina obtenidas con la técnica del chorro medio.⁶ La edad promedio en el momento de la primera PNA fue de 24 meses (rango 5 días-120 meses). De acuerdo a la edad, los pacientes se dividieron en dos grupos: en 63, la primera PNA ocurrió antes de los 2 años y en 32, a mayor edad. Cuarenta y cuatro pacientes habían tenido más de un episodio de PNA en el momento de la primera consulta hospitalaria.

La intensidad del RVU se graduó de acuerdo a la Clasificación Internacional del RVU en 5 grados.⁷

La dosis del DMSA utilizada se determinó por

peso (0,05 mCi/kg o 1,85 MBq/kg), dosis mínima 0,3 mCi-1,1 MBq, dosis máxima 3 mCi-111 MBq. Se utilizó una cámara gamma (ADAC Pegasys) provista de colimadores de alta resolución y se registraron imágenes posteriores y oblicuas de 300.000 y 200.000 cuentas respectivamente, 2-4 horas después de la inyección endovenosa del DMSA, con el paciente en posición supina y en una matriz de 256 x 256. La presencia de uno o más defectos focales o de una disminución difusa en la captación del radioisótopo con una función renal diferencial igual al o menor del 45% se consideró como daño renal,⁸ y se definió como grave a la captación menor o igual al 25%.

Durante el seguimiento de los pacientes con daño se evaluó la tensión arterial, la presencia de proteinuria y la depuración de creatinina. Se determinó que un paciente estaba hipertenso si tenía tres o más registros de tensión arterial por encima del percentilo 95 para edad, sexo y talla.⁹ En niños que no controlaban esfínteres la depuración de creatinina se calculó mediante la fórmula de Schwartz y la proteinuria en base a la relación proteinuria/creatininuria en una muestra aislada de orina.¹⁰ En el resto de los pacientes, la depuración se calculó multiplicando la creatinina urinaria (mg/dl) por el volumen urinario (ml/min) dividido por la creatinina plasmática (mg/dl), expresado para 1,73 m² de superficie corporal y la proteinuria se cuantificó en orina de 24 horas. Se consideraron como patológicos una depuración de creatinina menor a 80 ml/min/1,73 m² y una proteinuria superior a 5 mg/kg/día o una relación proteinuria/creatininuria superior a 0,20 mg/mg.

Se aplicó la prueba de la ji al cuadrado y se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 3 años y 10 meses (r: 1-16 años).

La centellografía renal con DMSA fue patológica en 48 pacientes (50,5%). El defecto fue grave en 16 pacientes (33%), moderado (captación entre 25 y 45%) en 22 (46%) y exclusivamente focal en 10 pacientes (21%). De las 73 mujeres, 36 (49%) tenían daño contra 12 de los 22 varones (54%) ($p = 0,66$).

En 67 pacientes (70,6%) se detectó RVU, que fue bilateral en 34 (36,6%). De las 101 unidades renales reflucentes: 11 eran de I grado, 37 de II, 30 de III, 20 de IV y 3 de V grado. El 80% de los menores de 2 años tenían RVU contra el 52% de los mayores de 2 años ($p = 0,008$).

De los 67 pacientes con RVU, 33 (49%) tuvieron

daño renal. El daño fue más frecuente en pacientes con RVU de alto grado y llegó al 78% en RVU de IV-V grado, a 52% en los de grado III y a menos del 10% en los de grados I-II. También se detectó daño renal en 15 pacientes sin RVU. El valor predictivo positivo y negativo del RVU para predecir daño renal fue de 0,49 y 0,46, respectivamente, $p=0,70$ (Tabla 1).

El 30, 53 y 61% de los pacientes con 1, 2 o más episodios de PNA, respectivamente, tuvieron daño renal.

El 40% de los menores de 2 años presentaron daño renal contra el 72% de los mayores ($p=0,003$) (Tabla 2).

Los 48 pacientes con daño renal fueron seguidos durante un tiempo promedio de 4 años y 10 meses (rango 1-12 años). Siete pacientes desarrollaron hipertensión arterial, que requirió medicación antihipertensiva, en 14 se detectó proteinuria significativa, en uno se deterioró la función renal y una paciente de 16 años presentó PNA e hipertensión durante el embarazo.

DISCUSIÓN

Actualmente la centellografía renal con DMSA se considera la modalidad de elección entre los estudios por imágenes para estimar la presencia y extensión de cambios parenquimatosos agudos; así como para detectar el daño renal permanente.^{1,11,12} El acceso a los estudios centellográficos para patologías agudas en nuestro hospital es limitado, por lo que el diagnóstico de PNA se estableció sobre la base de la clínica y los datos de laboratorio, criterio diagnóstico compartido por grupos de nefrólogos pediatras que cuestionan la necesidad de la centellografía renal en agudo.^{13,14}

La alta prevalencia de daño renal en nuestro grupo (50%) podría deberse a que, en el momento de su primera consulta en el hospital, el 46% había tenido IU recurrentes y a que la primera IU diagnosticada fue a una edad promedio de 24 meses, lo que sugiere que, quizás, esa IU confirmada por urocultivo no haya sido realmente la primera. También es probable que los niños con disminución global de la captación del radiofármaco con defectos focales o sin ellos hayan nacido con daño

renal congénito, que no se diagnosticó por no haberse realizado controles ecográficos prenatales o por haber pasado desapercibido. La distinción centellográfica entre daño renal congénito y adquirido no siempre es clara y ambos pueden coexistir. De los 48 pacientes con daño, 16 (33%) presentaron daño renal grave y es probable que el daño pielonefrítico de estos pacientes haya ocurrido sobre un riñón displásico. Orellana y col., comunicaron daño renal persistente pasados los 6 meses de la IU en el 63% de los pacientes con PNA diagnosticada con centellografía dentro del mes de los síntomas. La prevalencia de daño en ese grupo de pacientes, al igual que en el nuestro, fue semejante en ambos sexos.¹⁵

El RVU se ha demostrado en un tercio de los pacientes con PNA.¹⁶ Su mayor frecuencia en nuestros pacientes podría deberse a que fueron asistidos en centro de derivación interzonal (Unidad de Nefrología Infantil perteneciente a un hospital provincial) y, constituyeron, por lo tanto, un grupo no representativo de la población general.

El papel del RVU como factor determinante de daño renal fue tan jerarquizado en la década de 1970 que llevó a acuñar el término nefropatía por reflujo y se incluía en este grupo a todo paciente con daño renal permanente e IU con RVU conocido (incluso, si no se lograba demostrarlo con la CUGM, se asumía que había estado presente y ya había desaparecido).¹⁶ Esta gran preocupación se debía a que se pensaba que la nefropatía por reflujo era responsable del 25% de las insuficiencias renales crónicas terminales. El uso sistemático de la ecografía para el control del embarazo nos permitió reconocer que algunos de los niños que nacen con RVU también tienen daño renal asociado desde el nacimiento.¹⁷ Marra y col. demostraron que los pacientes con reflujo en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica son los nacidos con daño renal congénito debido a displasia renal.¹⁸ El RVU sospechado a través de la ecografía prenatal predomina en varones, es de alto grado, con frecuencia es bilateral y se asocia a daño renal congénito en el 30% de los casos.¹⁹

TABLA 1. Relación entre reflujo vesicoureteral y daño renal. (Sensibilidad 0,68; especificidad 0,28)

	DMSA con daño	DMSA normal	
RVU	33	34	67
CUGM N	15	13	28
	48	47	95

TABLA 2. Relación entre edad de la 1ª PNA y daño renal. (Sensibilidad 0,52; especificidad 0,19; VPP 0,39; VPN 0,28; $p=0,003$)

	DMSA con daño	DMSA normal	
< 2 años	25	38	63
> 2 años	23	9	32
	48	47	95

En las últimas décadas, el daño del parénquima se ha relacionado más con la infección que con el reflujo en sí.²⁰ Gordon sostiene que la posibilidad de que un niño tenga daño renal no puede descartarse en base a la ausencia de RVU.²¹ Por ello cuestiona las recomendaciones de focalizar los estudios por imágenes en niños con IU en la CUGM. La prevalencia de daño en nuestro grupo fue igual en pacientes con reflujo y sin él. Y si bien a mayor grado de reflujo es mayor la probabilidad de daño, el RVU estéril no produce daño renal;²² por lo tanto, el RVU adquiere importancia sólo en presencia de infección. Todo paciente con PNA estaría en riesgo de desarrollar daño renal y debería ser evaluado mediante centellografía renal con DMSA. El principal objetivo de los estudios por imágenes en niños con PNA debe ser detectar la presencia de daño, sea éste congénito o adquirido. Una ecografía renal normal no descarta el daño renal. En nuestro grupo, de los 48 pacientes con daño renal, 20 presentaron una ecografía renal normal.

El papel de las PNA recurrentes en el desarrollo de nuevo daño renal está ampliamente demostrado.²³ En las dos terceras partes de los pacientes con más de dos episodios de PNA se demostró daño renal. Orellana y col., hallaron un mayor riesgo de recurrencias en niñas, en los mayores de 13 meses y en los pacientes sin RVU.¹⁵ En nuestro grupo, las recurrencias también fueron más frecuentes en mujeres (61 contra 32%, $p=0,013$), en los mayores de 2 años (81 contra 66%, $p=0,25$) y en los pacientes sin RVU (86% contra 64%, $p=0,035$).

Se ha sostenido que los menores de 2 años tienen mayor riesgo de daño renal. Ransley y Ridson relacionaron la cicatrización temprana con la disposición de las papilas renales. Las papilas con puntas planas o cóncavas favorecerían la producción de reflujo intrarrenal, a diferencia de las papilas cónicas simples cuyos conductos papilares se abrirían oblicuamente e impedirían el reflujo intrarrenal.²⁴ Además, la dificultad diagnóstica a edades tempranas puede demorar el tratamiento. La importancia de la dilación terapéutica en el desarrollo del daño quedó demostrada desde los estudios de Miller y Phillips.^{25,26} El diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales para evitar la cicatrización renal. La prevalencia de daño en nuestro grupo fue superior en los mayores de 2 años. Esto pudo deberse, en parte, a la exclusión de los pacientes con diagnóstico de RVU y daño renal congénito, sospechado a partir de la ecografía prenatal, lo que disminuiría el porcentaje de daño en los menores de 2 años. Otra explicación sería el mayor número de recurrencias en los mayores de 2 años. Esto

resalta la importancia de evitar las recurrencias mediante la quimioprofilaxis y la corrección quirúrgica del RVU, según corresponda en cada caso particular, y desjerarquiza a la edad como factor determinante de daño renal. Benador y col., comunicaron mayor prevalencia de daño en el grupo de niños de entre 1 y 5 años que en los menores de 1 año (86% contra 40%, respectivamente, $p<0,0001$) y concluyeron que el proceso inflamatorio en sí mismo es el mayor determinante de daño renal, independientemente de la edad.²⁷ Otros estudios recientes avalan estos hallazgos.¹⁵

Los datos del seguimiento de los pacientes con daño confirman que el daño renal asociado a PNA tiene importantes consecuencias. Las escuras renales son una de las principales causas de hipertensión arterial grave y sostenida en pediatría. El 10% de los niños con escuras renales desarrollarán hipertensión en la adolescencia o la adultez.²⁸

La proteinuria es un marcador de daño renal y favorece su progresión. A mayor proteinuria mayor riesgo de progresión a la insuficiencia renal crónica, de ahí la importancia de detectarla y corregirla.²⁹ Su reducción con inhibidores de la enzima convertasa puede detener o al menos enlentecer la progresión del daño.³⁰

CONCLUSIONES

El principal objetivo en el manejo de los pacientes con PNA, independientemente de la edad, es el diagnóstico y el tratamiento precoces para evitar el daño renal. Los pacientes con diagnóstico de daño renal deben seguirse hasta la vida adulta. Las embarazadas con daño renal deben ser informadas sobre la posibilidad de una gestación complicada, recién nacidos de pretérmino o bajo peso debido a la recurrencia de la PNA así como al aumento de la TA. Finalmente, en todos los pacientes con daño renal es fundamental preservar la función renal: evitar la recurrencia de infecciones, controlar periódicamente la tensión arterial y pesquisar la presencia de proteinuria para derivar oportunamente el caso al especialista. n

BIBLIOGRAFÍA

1. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussié D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124:17-20.
2. Rusthon HG, Majad M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148:1726-1732.
3. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G., Mollby R., Svenson S. Pielonefritis clínica y cicatrización renal focal. Revisión seleccionada de patogenia, prevención y pronóstico. *Pediatr*

- Clin North Am* (edición en español) 1982; 4:777-790.
4. Spizirri F. Infección urinaria aguda y recurrente. En PRONAP (Programa Nacional de Actualización Pediátrica) 2002; 2 (2):11-32.
 5. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1043-1053.
 6. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. En: Barrat TM, Avner E, Harmon W. *Pediatric Nephrology 4th ed.* Pennsylvania, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 835-850.
 7. International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; 125:277-283.
 8. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:153-156.
 9. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98:649.
 10. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106:522-526.
 11. 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; 11:108-120.
 12. Jacobson B, Nolstedt L, Svensson L, Soderlundh S, Berg V. 99m Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:328-334.
 13. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:6-8.
 14. Biggi A, Dardanelli L, Cussino P, Pomero G, Noello C, Serina O, Spada A, Camuzzi G. Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:800-804.
 15. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng NDC, Fetich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1122-1126.
 16. Gordon I. Vesicoureteric reflux, urinary tract infection, and renal damage in children. *Lancet* 1995; 346:489-490.
 17. Kuwayama F, Miyazaki Y, Ichikawa I. Embryogenesis of the congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 9):45-47.
 18. Marra G, Oppezzo Ch, Ardissino G, Daccò V, Testa S, Avolió L et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from Italkid project. *J Pediatr* 2004; 144:677-681.
 19. Alconcher L, Tombesi M. Reflujo vesicoureteral primario detectado a través del estudio de las hidronefrosis antenatales. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(3):199-204.
 20. Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol* 1999; 17(6):383-395.
 21. Gordon I. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348:1812-1814.
 22. Ransley PG, Risdon RA. Reflux in renal scarring. *Br J Radiol* 1978; 51(Suppl 14):1-4.
 23. Glieson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66:1282-1283.
 24. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975; 3:111-113.
 25. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19:654-657.
 26. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara T, Ohshima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:115-118.
 27. Benador D, Benador N, Slosman DO, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349:17-19.
 28. Swinford RD, Ingelfinger JR. Evaluation of hypertension in childhood. En: Barrat TM, Avner E, Harmon W. *Pediatric Nephrology 4th ed.* Pennsylvania, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 1007-1030.
 29. Pellicano R, Kerr PG, Atkins RC. What have we learned from clinical trials on prevention? *Kidney Int* 2005; 67:S101-S106.
 30. Wolf G, Ritz E. Tratamiento combinado con inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II para detener la progresión de la enfermedad renal crónica: fisiopatología e indicaciones. *Kidney Int* (edición en español) 2005; 1:1-14.