

# Eficacia del cloruro de oxibutinina en niños con inestabilidad del detrusor y reflujo vesicoureteral

J.E. Batista Miranda\*, P. Arañó Bertran\*, J. Caffaratti\*\*, R. Regalado Pareja\*,  
J.M<sup>a</sup>. Garat Barredo\*\*, C. Errando Smet\*, J. Vicente Rodríguez\*\*\*

**Resumen.** *Objetivo:* Valorar el resultado clínico, urodinámico y radiológico en niños con reflujo vesicoureteral (RVU) e inestabilidad del detrusor (ID) tratados con cloruro de oxibutinina (CO)

*Pacientes y métodos:* En 24 niños con edad media de 7,6 años (4-18) y diagnóstico simultáneo de RVU e ID se realizó tratamiento con CO y quimioprofilaxis. Veinte eran hembras, de las que ocho presentaban también enuresis y síntomas miccionales diurnos. Diez tenían reflujo bilateral, por lo que el estudio comprende 34 unidades con RVU. El seguimiento medio fue de 40 meses (de 18 a 97), y al menos se realizaron dos estudios urodinámicos en cada paciente.

*Resultados:* El tratamiento con CO duró una media de 31 meses, con una dosis media de 11 mg/d. Hubo una mejora estadísticamente significativa de la tasa anual de infecciones, los parámetros de ID y del grado de reflujo. Trece pacientes demostraron normalidad urodinámica al final del tratamiento (vejiga estable) y otros 9 algún tipo de mejoría (3 con baja acomodación y 2 con ID menos severa). En 2 pacientes no hubo mejoría en su ID. El reflujo desapareció en 20 unidades y disminuyó en 6. La mejora en el reflujo coincidió siempre con mejoría en la ID. Más de la mitad de las unidades con RVU persistente correspondían a pacientes con persistencia de alteraciones urodinámicas.

*Conclusiones:* El tratamiento con oxibutinina puede ser largo, pero resulta efectivo en la mayoría de casos, para el RVU y la ID. Los casos discrepantes son raros, pero nos recuerda la etiología multifactorial de esta enfermedad.

*An Esp Pediatr* 1997;47:251-257.

**Palabras clave:** Reflujo vesicoureteral; Inestabilidad del detrusor; Urodinamia; Cloruro de oxibutinina; Capacidad vesical.

## EFFICACY OF OXYBUTININ CHLORIDE IN CHILDREN WITH VESICO-URETERAL REFLUX AND DETRUSOR INSTABILITY

**Abstract:** *Objective:* The purpose of this study was to assess the urodynamic (UD), radiological (VCUG) and clinical outcome in patients with detrusor instability (DI) and vesico-ureteral reflux (VUR).

*Patients and methods:* UD and VCUG findings in 24 patients between 4 and 18 years of age (mean 7.6 years) with a simultaneous diagnosis of VUR and DI were reviewed. All presented with recurrent urinary tract infections (UTI). Twenty were female of whom 8 also had enuresis and daytime symptoms. Ten had bilateral VUR, making a total of 34 units. Mean follow-up was 40 months (range 18-97 months) and at least 2 UD studies were done. Treatment consisted of oxybutinin chloride (OC) and chemoprophylaxis.

Unidades de Urodinamia \* y Urología Pediátrica \*\*, Servicio de Urología \*\*\*. Fundación Puigvert, Barcelona.

*Correspondencia:* Dr. José E. Batista, Unidad de Urodinamia, Fundación Puigvert C/ Cartagena 340. 08025 Barcelona.

*Recibido:* Octubre 1996

*Aceptado:* Febrero 1997

*Results:* Treatment lasted an average of 31 months with an average dose of 11 mg/day. There was a statistically significant improvement in UTI rate, enuresis score and UD parameters [CysCap, volume at 1st contraction, maximum contraction and compliance (comp)]. Thirteen patients achieved stable bladders and 9 had some UD improvement (3 with low compliance and 2 with less severe DI), leaving 2 with unchanged DI. Reflux disappeared in 20 units and was downgraded in 6. VUR improvement coincided with the cases of UD improvement. Persistence of DI was always associated with persistent VUR.

*Conclusions:* Oxybutinin treatment can be long, but UD and VUR improvement run parallel in most cases. The rare discrepant cases point towards a multifactorial etiology in this condition.

**Key words:** Vesico-ureteral reflux. Detrusor instability. Urodynamics. Oxybutinin chloride. Bladder capacity.

## Introducción

La inestabilidad del detrusor (ID) (definida como la presencia de contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado en ausencia de enfermedad neurológica) se diagnostica mediante la cistometría en un estudio urodinámico (EUD). Se ha asociado a varios cuadros urológicos<sup>(1)</sup> y suele provocar disminución de la capacidad y acomodación vesicales<sup>(2,3)</sup>. Su relación con el reflujo vésico ureteral (RVU) ha producido un cambio en el manejo de los niños con estas alteraciones<sup>(4,5)</sup>, pues algunos fármacos, como el cloruro de oxibutinina (CO), han demostrado su eficacia en el control de la ID. El objetivo de este trabajo es analizar la respuesta al tratamiento con oxibutinina en un grupo de pacientes con ID y RVU.

## Pacientes y métodos

En 24 niños que acudieron a la consulta de Uropediatria por infecciones urinarias de repetición se diagnosticó RVU e ID simultáneamente, y fueron manejados de forma conservadora (tratamiento con cloruro de oxibutinina y quimioprofilaxis). Por **diagnóstico simultáneo** entendemos la presencia de ambas entidades dentro de un período de seis meses sin tratamiento, intervención quirúrgica ni cambio en los síntomas. Ninguno de ellos fue intervenido mediante técnica antirreflujo y se había descartado lesión neurológica<sup>(6)</sup>. Se realizó seguimiento clínico trimestral valorando síntomas miccionales, efectos adversos y sedimento de orina. Veinte eran niñas y cuatro niños y sus edades estaban entre 4 y 18 años. Además de las infecciones, 8 (todas niñas) presentaban enuresis, usándose la escala de McGuire

para valorarla (Tabla I)<sup>(7)</sup>. En un caso, la enuresis era aislada y en los otros se acompañaban de síntomas diurnos.

### Estudio urodinámico (EUD)

Los métodos, definiciones y unidades siguen las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS), salvo donde se indique lo contrario. Los métodos y valoración se han descritos por nuestro grupo de trabajo<sup>(6)</sup>. Se realizaron al menos dos estudios a cada niño, y en algunos hasta seis. Analizamos los tres más significativos. *EUD inicial*: el que se utilizó para el diagnóstico de ID. *EUD de seguimiento*: realizado durante el tratamiento. El intervalo medio entre el EUD inicial y el de seguimiento fue de 10,8 meses (de 4 a 16). *EUD final*: El último disponible. Entre éste y el de seguimiento pueden existir otros cuyos detalles se omiten. En cinco pacientes, sólo se realizaron dos EUD y por tanto, el de seguimiento es también el final. El intervalo entre el inicial y el final fue de 29 meses (mediana de 24, amplitud de 4 a 96).

### Cistografía

El diagnóstico de RVU se estableció mediante cistografía retrógrada y miccional usando la clasificación del International Reflux Study Committee (IRSC)<sup>(6,8)</sup>. Catorce pacientes presentaban RVU unilateral y 10 bilateral, lo que da un total de 34 unidades con RVU. Se asignó a cada paciente una puntuación sumando los grados de RVU en cada uréter<sup>(9)</sup>. Se realizaron al menos dos cistografías en el intervalo de un año a todos los pacientes.

### Tratamiento

A todos los pacientes se les prescribió CO en comprimidos de 5 mg. La dosis inicial iba de 5 a 15 mg/día, con una media de 10 mg/día. Tras el segundo estudio, se retiró la medicación a cuatro pacientes curados, se redujo la dosis en dos, se continuó con la misma en once y se aumentó en siete. La media de la segunda dosis era de 11,3 mg/d (de 5 a 20 mg/día). La duración del tratamiento osciló entre 6 y 96 meses (media= 31, mediana= 27). El CO se retiraba de forma progresiva al comprobarse la desaparición de la ID. La quimioprofilaxis (cefalexina o amoxicilina + ácido clavulámico) se prescribió junto con el CO como pauta inicial, y se retiraba al observarse mejoría urodinámica, ausencia de infecciones durante un año o desaparición del RVU.

### Criterios de evaluación de resultados

1) **Clínicos**. *Curación clínica* la desaparición de infecciones urinarias o presencia de un episodio durante un año, sin necesidad de medicación. *Mejoría*: disminución del número de infecciones o desaparición de las mismas, pero necesitando medicación. *Sin respuesta*: mismo número de infecciones. Los síntomas asociados a enuresis se analizan por separado.

2) **Urodinámicos**. *Curación urodinámica*: desaparición de ID. *Mejoría urodinámica*: mejoría de al menos dos parámetros y paso de ID sostenida a terminal, o presencia de hipoaco-

Tabla I Puntuación sintomática de la enuresis, según McGuire<sup>(7)</sup> y distribución de los pacientes de nuestra serie

	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
0 - Asintomático	-	6
1- Enuresis de 1 a 5 noches por semana	0	1
2- Enuresis nocturna diaria.	1	1
3- Enuresis y escapes diurnos ocasionales	5	-
4- Enuresis y escapes diurnos cada día.	2	-

modación (inferior a 30 ml/cm H<sub>2</sub>O= sin contracciones involuntarias). *Sin mejoría*: mejoría de un único parámetro, sin cambios o empeoramiento.

3) **Radiológicos**. *Disminución del RVU* (disminución o desaparición). *Sin disminución* (mismo grado o aumento del mismo).

### Resultados

El seguimiento varió entre 18 y 97 meses (media= 40). Nueve pacientes presentaron efectos adversos durante el tratamiento, siendo los más frecuentes rash facial, cefalea, visión borrosa y sequedad de boca.

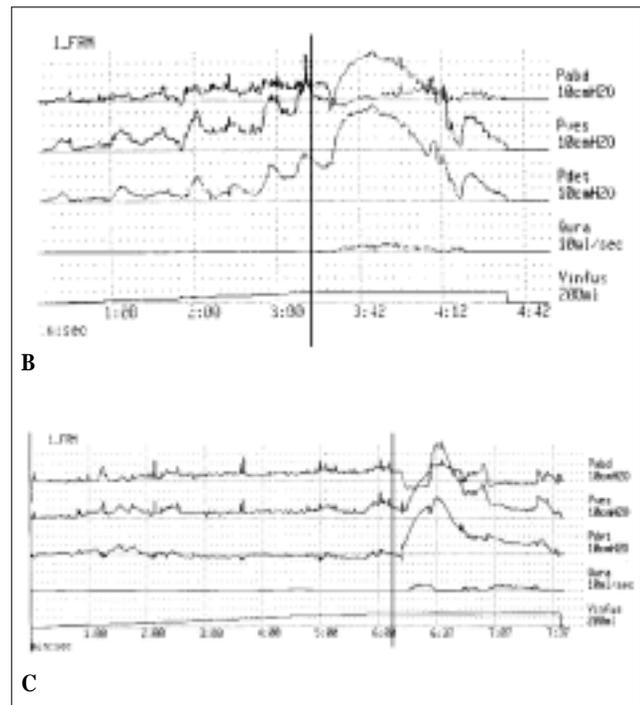
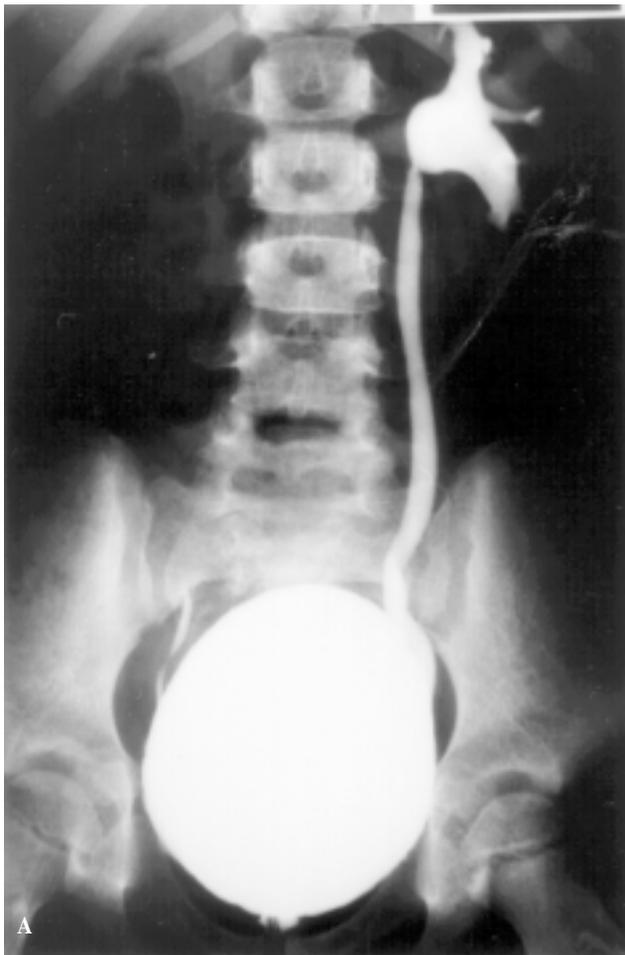
### Resultados clínicos

*Infecciones de repetición*- La media de infecciones anuales por paciente pasó de 3,1 a 0,6 (T de Student estadísticamente significativa, p<0,05). Se produjo curación clínica en 16 pacientes (66,6%). En 7 pacientes (29,9%) hubo mejoría clínica: disminución del número de infecciones sin necesidad de tratamiento (en 4) o con tratamiento prolongado (en 3). Sólo en una paciente que no seguía el tratamiento no hubo cambio clínico (Fig. 2). Por tanto 20 de los 24 pacientes consiguieron librarse de las infecciones tras concluir el tratamiento.

*Pacientes con enuresis*. La edad, tipo de ID, incidencia de RVU bilateral y la suma de grados de RVU era similar en los pacientes con y sin enuresis. En 6 niñas desapareció la enuresis, mientras que en 2 persistió, aunque sin síntomas diurnos (Tabla I).

### Resultados urodinámicos (Tabla II)

El 91% de los pacientes respondieron al tratamiento desde el punto de vista urodinámico (22 de 24), bien sea con mejoría (en 9 pacientes) o con desaparición completa de la ID (curación urodinámica) en 13. Mediante un análisis de varianza se observa una mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros al comparar el estudio inicial con el final. Dichos cambios eran más significativos al comparar el estudio inicial con el final y el de seguimiento con el final, pues en algunos pacientes la ID no desapareció hasta el estudio final. La mejoría en todos los parámetros fue independiente del sexo, grado de RVU y bilateralidad, por lo que no se ha podido delimitar un grupo de buen pronóstico. La mejoría en la capacidad máxima



**Figura 1.** Curso clínico y urodinámico de una niña de 6 años con infecciones de repetición en la que se detecta RVU grado III izquierdo y grado I derecho (A), junto con inestabilidad del detrusor (B). Precisó tratamiento prolongado con oxibutinina por observarse persistencia del RVU y la ID en controles durante el tratamiento, aunque no presentaba infecciones. Tras 40 meses de tratamiento presentó normalización del estudio (C) y ausencia de RVU en cistografía isotópica, retirándose la medicación y permaneciendo asintomática.

estaba relacionada con la edad, lo que indicaría que el aumento fisiológico de la capacidad vesical está preservado si el tratamiento es efectivo.

### Evolución combinada de reflujo e inestabilidad

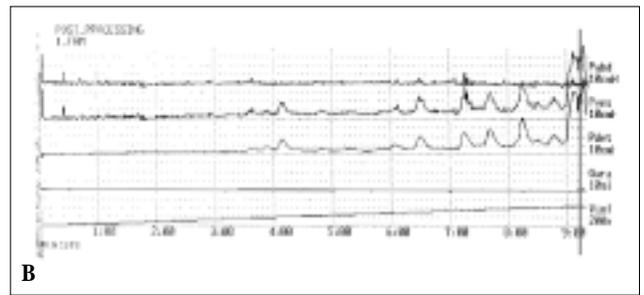
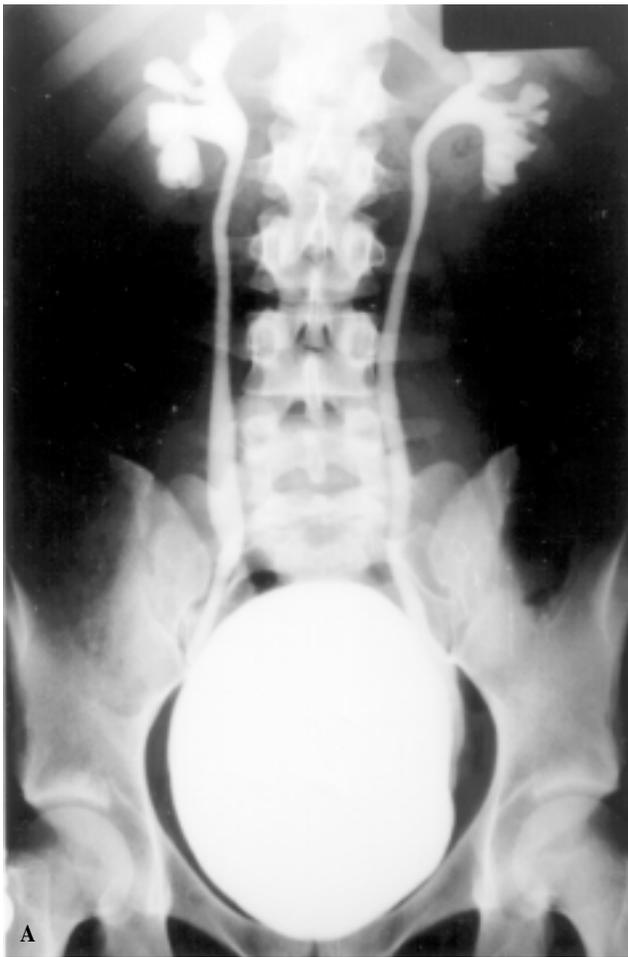
**Pacientes.** De los 22 pacientes en que hubo mejoría de los parámetros de ID, el RVU desapareció en 16 y disminuyó en 3. En 5 pacientes se mantuvo o aumentó de grado. Todos ellos presentaban persistencia de ID o baja acomodación (Tabla III). Las figuras 1 y 2 ilustran casos significativos. En tres casos la evolución de ambas entidades no fue siempre complementaria: en un paciente hubo recidiva del RVU y la ID tras haberse curado de ambas alteraciones. En otro caso, la desaparición del RVU (42 meses) precedió a la de la inestabilidad (66 meses). Un paciente requiere tratamiento prolongado ya que presenta recidiva de ambas entidades si deja la medicación.

**Unidades renales.** En las 26 unidades en que hubo mejoría del RVU, los parámetros de ID también mejoraron. Sin embargo, en una la desaparición del RVU fue previa a la normalización del EUD y en otra persistía hipoacomodación. En las otras 8 unidades el RVU no mejoró: 3 de ellas correspondían a vejigas estables y 5 a pacientes con fracaso del tratamiento (bien

fuera por persistencia de ID o hipoacomodación). La evolución de las unidades renales se detalla en la tabla IV y figura 3.

### Discusión

La relación entre disfunción vesical y reflujo ya se intuía en los pacientes parapléjicos desde los años 50<sup>(10)</sup>. En 1975 se propone la quimioprofilaxis y la micción en dos tiempos como tratamiento que permitía la desaparición del RVU de bajo grado<sup>(11)</sup>. Durante tiempo se han implicado más los factores anatómicos que los funcionales y el ambicioso estudio internacional de reflujo (IRSC) no incluía valoración urodinámica<sup>(12,13)</sup>. Después de algunas observaciones aisladas, en 1979 Koff describió de forma sistematizada la asociación de ID y el RVU en niños sin alteraciones neurológicas<sup>(4,15)</sup>, así como a las “altas presiones durante la micción”, aunque sin definir sus valores. Por primera vez se objetivaba qué factores funcionales podían influir en el RVU, ampliándose las posibilidades del tratamiento conservador. Posteriormente, el mismo autor encuentra que la resolución del RVU es mejor en los pacientes con ID que en los que tienen vejiga estable, sin que influya el grado<sup>(15)</sup>. La coexistencia de ambas entidades ha sido corroborada por muchos otros autores, con una incidencia de ID en niños con RVU que varía entre el



**Figura 2.** Paciente que presentó ID persistente, posiblemente por falta de cumplimiento del tratamiento. En 1991 presentaba inestabilidad del de-trusor (A) y RVU grado III bilateral (B). Se prescribió tratamiento que tomaba de forma irregular, presentando varios episodios de pielonefritis y persistencia del RVU. Ha sido seguida durante cinco años y en la actualidad presenta RVU grado II bilateral y una única contracción al final del llenado. El diámetro ecográfico longitudinal de su riñón izquierdo ha disminuido desde 93 mm en 1991 (C) hasta 77 mm en 1996 (D).

34 y el 94%<sup>(16-20)</sup>. No conocemos ningún trabajo en el que se haya demostrado la ausencia de ID en pacientes en los que se haya buscado. La presencia de contracciones involuntarias es muy habitual en niños menores de 4 años y de ahí el límite inferior de edad utilizado en este trabajo<sup>(21)</sup>.

En el RVU influyen múltiples factores (edad, sexo, uni o bilateralidad, distribución de los grados y agresividad del tratamiento), por lo que es difícil comparar las series (Tablas V y VI). Teniendo en cuenta estas limitaciones, pueden deducirse algunas características comunes:

La ID correctamente tratada parece conferir un mejor pronóstico al RVU, frente a los pacientes que no siguen bien el tratamiento o que tienen vejigas estables, aunque la curación de ambas entidades no siempre es simultánea<sup>(15,22)</sup>. En un estudio

de 40 niños con ID, de los que 37 siguieron el tratamiento correctamente, sólo 2 fueron intervenidos por deterioro del tramo superior<sup>(23)</sup>. Se produjo una mejoría urodinámica y aumento de la capacidad vesical en la mayoría. Además, se describieron dos hallazgos interesantes: 1) una mejor evolución de los niños sintomáticos (frente a los asintomáticos) y 2) la posible recidiva del RVU y la ID tras un período asintomático, como también observamos en un caso en esta serie. Serruca<sup>(5)</sup> comparó un grupo retrospectivo en el que no se valoró el factor urodinámico con otro prospectivo en que 53 niños eran seguidos y tratados de forma intensiva de sus alteraciones urodinámicas con diclomina o flevoxato, añadiendo diacepam en algunos casos. La tasa de desaparición del RVU fue significativamente superior en el grupo prospectivo en comparación con la serie histórica. Es im-

Tabla II Variación de parámetros urodinámicos en estudios sucesivos

Parámetro	Valoración	EUD inicial	EUD seguimiento	EUD final	p inicial-final
Capacidad	Media del % de reducción	28	20	10	0,003
	% con capacidad normal	25%	41%	62%*	
Tipo de inestabilidad	Sostenida	15	6	2	
	Terminal/hipoacomodación	9	9	9**	
	Estable	-	9	15	
1ª contracción***	Percentil vol. restante	40	65	85	
Contracción máxima	Media (en ml/cm H <sub>2</sub> O)	58	41	16	0,0000
Acomodación	Media (en ml/cm H <sub>2</sub> O)	19	59	84	0,006
	% con acomodación	52%	27%	8,3%	
	inferior a 30 ml/cm H <sub>2</sub> O				

*\*De los 9 pacientes con capacidad disminuida en el estudio final, 4 presentaban vejigas estables. \*\*1 paciente con baja capacidad y otro con hipoacomodación aislada, ambos sin contracciones involuntarias. \*\*\*Media de porcentaje de capacidad teórica en el que aparece la primera contracción.*

Tabla III Evolución urodinámica y del reflujo en los 24 pacientes

EUD final	n	Sin disminución del reflujo
Desaparición	13*	0
Mejoría:	- inestabilidad terminal	6
	- hipoacomodación	3
Sin cambios	2	2

*\* En un caso la ID y el RVU recidivaron tras haberse resuelto completamente; en otro paciente sólo se produce mejoría mientras toma CO.*

portante advertir que el tratamiento más seguro para estos niños es el CO, ya que no hay datos sobre la seguridad del flevoxato en Pediatría. Estos son los mejores resultados comunicados en la literatura, (Tabla V) aunque tenía mayor proporción de RVU de bajo grado. Analizando separadamente por grados, los resultados son mejores que los comunicados con quimioprofilaxis sola en el IRSC<sup>(12,13)</sup>. Otro estudio con videourodinamia y seguimiento mínimo de tres años ha confirmado la mayor tasa de resolución del RVU y la menor necesidad de reimplantes en el grupo de ID frente al grupo con vejiga estable<sup>(18)</sup>. Coincidimos con este autor en los peores resultados en pacientes con RVU grado II. El único dato que podría explicar la mala evolución en nuestra serie es que 6 de las 8 unidades con ese grado correspondían a pacientes con RVU bilateral.

#### Alteraciones del vaciado

Se han descrito también alteraciones del vaciado, pero sus resultados no siempre se han reproducido<sup>(16,19,22)</sup>. Algunos conceptos (“hiperactividad uretral”, “altas presiones durante el vaciado”), no se han definido de forma estandarizada y pueden

Tabla IV Evolución de las unidades y su relación con la evolución urodinámica de la vejiga en nuestra serie y en otra publicada

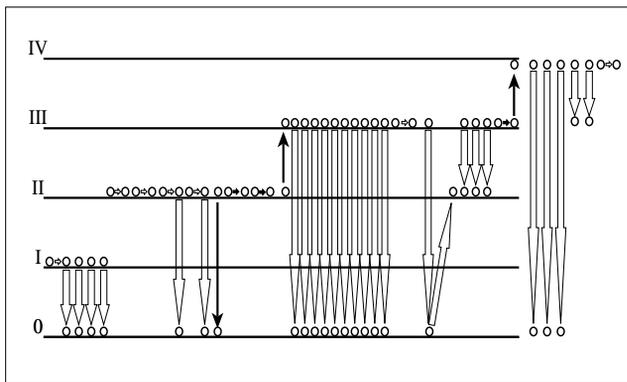
	Unidades con mejoría del reflujo		Unidades sin mejoría del reflujo	
FP	26		8	
	Est.	25	Est.	3
	Hipoac.	1	Inest.	2
			Hipoac.	1
Serruca <sup>(5)</sup>	50		3	
	Est.	46	Est.	0
	Inest.	4	Inest.	3

*Est.: vejiga estable; Inest.: persistencia de inestabilidad; Hipoac.: persistencia de hipoacomodación.*

confundirse con artefactos. En nuestra serie estos pacientes han quedado excluidos mediante flujometría fisiológica normal (por sus valores y morfología) y mediante electromiografía de superficie en algunos casos.

#### Inestabilidad e indicación quirúrgica

Algunos autores no consideran la ID una contraindicación para realizar un reimplante, a pesar de que tras la intervención los síntomas persisten en el 92% y las infecciones en un 28% de los pacientes<sup>(19)</sup>. Nuestra actitud es la contraria: sólo intervinimos niños con RVU grado V o aquellos con RVU, infecciones e ID persistentes tras tratamiento con CO. Se han comunicado reimplantes exitosos en pacientes con ID refractaria al tratamiento médico, aunque algunos casos son de indicación dudosa (grados I y II)<sup>(18)</sup>. Una vez descartados problemas técnicos, la persistencia de ID es la causa principal de fracaso de la cirugía antirreflujo<sup>(24)</sup>.



**Figura 3.** Esquema en el que se representa la evolución de las 34 unidades renales afectadas de RVU. El punto de partida es el grado inicial y la punta de la flecha indica su grado final. Las flechas vacías (blancas) indican mejoría urodinámica. Las flechas negras corresponden a pacientes que no tuvieron una mejoría urodinámica. Algunos pacientes consiguieron mejoría del RVU en varias fases, y en un paciente reapareció el mismo.

En resumen, la ID asociada a RVU parece conferir un mejor pronóstico al mismo. En la mayoría de los casos la resolución de ambas entidades es paralela. Es posible la presencia de ID con desaparición del RVU<sup>(5)</sup>, situación que sólo hemos detectado de forma transitoria en un caso. En nuestra serie, todas las unidades con mejoría del RVU correspondían a pacientes con una mejoría o desaparición de la ID. Más de la mitad de los pacientes con persistencia del RVU tenían alteraciones urodinámicas. Una manera de probar de forma definitiva la implicación de la ID, sería comparar grupos con y sin tratamiento anticolinérgico. Este planteamiento no es éticamente aceptable, pues se ha demostrado que el tratamiento del factor vesical supone una clara mejoría<sup>(5,23)</sup>. En la clínica diaria, creemos que está indicado realizar un EUD en los pacientes con RVU que presentan resistencia a la quimioprofilaxis, o bien si existen síntomas miccionales o si se planea una intervención quirúrgica. Si se detecta ID debe iniciarse el tratamiento con CO. Dicho tratamiento debe hacerse sobre un **diagnóstico de certeza** (urodinámico) y no intuitivo, ya que los síntomas en niños tienen un escaso valor a la hora de detectar ID<sup>(17)</sup>. Un tratamiento con CO, suele ser largo y no está exento de efectos adversos. Con los datos disponibles parecería que puede obviarse el estudio de control si el RVU ha desaparecido, el paciente ha cumplido el tratamiento y no presenta infecciones.

## Bibliografía

- 1 Webster GD, Koefoot RB, Sihelnik S. Urodynamic abnormalities in neurologically normal children with micturition dysfunction. *J Urol* 1984; **132**:74-77.
- 2 Bauer SB, Retik AB, Colodny AH, Hallett M, Khoshbin S, Dyro FM. The unstable bladder of childhood. *Urol Clin North Am* 1980; **7**:321-336.
- 3 Abrams P. Bladder instability: concept, clinical associations and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1984; Suppl. **87**:7-12.
- 4 Koff SA, Lapidés J, Piazza DH. Association of urinary tract infection

**Tabla V** Tasa de resolución del reflujo en distintas series

Evolución RVU	Koff <sup>(4)</sup>		Serruca <sup>(5)</sup>		Homsy <sup>(23)</sup>	FP
	Inest.	Estab.	Retrosp.**	Prosp.		
Aumento	33%*	57%*	4,5%	0	26	5,8
Sin cambio	7%	63%	22%	0		17,6
Disminución	16%	0	19%	8%	22,6	17,6
Desaparición	44%	17%	53%	92%	51	58,8

\* Pacientes que requirieron reimplante quirúrgico. \*\* Retrospectiva: Serie retrospectiva, tratamiento con quimioprofilaxis. Prosp.: Serie prospectiva, quimioprofilaxis y tratamiento según diagnóstico urodinámico.

**Tabla VI** Evolución del RVU en niños con ID según el grado inicial del mismo y comparación con una serie histórica de tratamiento conservador con quimioprofilaxis (IRSC)

Serie grado	FP n/ % resol	Homsy <sup>(23)</sup> n/ % resol	Serruca <sup>(5)</sup> n/ % resol	Scholt <sup>(18)</sup> n/ % resol	IRSC <sup>(12,13)</sup> % resol
I	4/ 100	5/ 80	8/ 100	1/ 100	80
II	8/ 37	32/ 71	35/ 62	14/ 57	70
III	16/ 87	8/ 75	18/ 83	13/ 92	40
IV	6/ 83	8/ 75	6/ 33	10/ 90	25

and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979; **122**:373-376.

- 5 Serruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1989; **142**:494-498.
- 6 Batista J, Garat Barredo JM, Regalado R, Caffaratti J, Araño P, Gelabert A. Reflujo vesicoureteral asociado a inestabilidad del detrusor. *An Esp Ped* 1997; **47**:245-250.
- 7 McGuire EJ, Savastano JA. Urodynamic studies in enuresis and the nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol* 1984; **132**:299-302.
- 8 International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international study in children. *J Urol* 1981; **125**:277-283.
- 9 Scholtmeijer RJ, van Mastrigt R. The effect of oxyphenonium bromide and oxybutinin chloride on detrusor contractility and reflux in children with vesico-ureteral reflux and detrusor instability. *J Urol* 1991; **146**:660-662.
- 10 Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol* 1952; **68**:457-467.
- 11 Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand I, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Internat* 1975; **8**:s65-s72.
- 12 Arant BS. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux on infants and young children. *J Urol* 1992; **148**:1683-1687.
- 13 Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesico-ureteral reflux (United States). *J Urol* 1992; **148**:1667-1673.
- 14 Lapidés J, Diokno AC. Persistence of the infant bladder as a cause for urinary infection in girls. *J Urol* 1970; **103**:243-248.

- 15 Koff SA, Murthagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary tract infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; **130**:1138-1141.
- 16 Nielsen JB. Lower urinary tract function in vesico-ureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol* 1989; Supp 125:15-21.
- 17 Taylor CM, Corkery JJ, White RHR. Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1982; **54**:494-498.
- 18 Scholtmeijer RJ, Nijman RJM. Vesicoureteric reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study after three years of follow up. *Urology* 1996; **43**(5):714-718.
- 19 Aubert D. Instabilité vésicale et reflux: une association pathogène fréquente. *Chir Pédiatr* 1984; **25**:114-116.
- 20 Passerini-Glazel G, Cisternino A, Camuffo MC, Ferrarese P, Aragona F, Artibani W. Videourodynamic studies for minor voiding dysfunctions in children: an overview of 13 years experience. *Scand J Urol Nephrol* 1992; Supp **141**:70-84.
- 21 Hjalmmas K. Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. *Scand J Urol Nephrol* 1976; Supp.37:1-106.
- 22 Griffiths DJ, Scholtmeijer RJ. Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction: evidence for 2 different reflux/dysfunction complexes. *J Urol* 1987; **137**:240-244.
- 23 Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B, Laberge I, Schick E. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1985; **134**:1168-1171.
- 24 Noe HN. The role of dysfunctional voiding in failure or complication of ureteral reimplantation for primary reflux. *J Urol* 1985; **134**:1172-1175.