

Importancia de la evaluación del sistema urinario en pacientes adultos con espina bífida

Importance of the urinary system evaluation in adult patients with spina bifida

Alarcón-Arias Pablo¹, Pardo-Vargas Rosa A.^{1,2,3}, Passalacqua Walter⁴, Palma-Ceppi Cristian⁵

¹Sección Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Independencia, Santiago, RM, Chile

²Unidad de Neonatología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Independencia, Santiago, RM, Chile

³Unidad de Genética, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río. Puente Alto, RM, Chile.

⁴Sección de Nefrología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Independencia, Santiago, RM, Chile

⁵Servicio de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Departamento de Urología, Clínica Las Condes.

Independencia, Santiago, RM, Chile

Resumen

Los pacientes con espina bífida pueden presentar defectos multisistémicos siendo el sistema urinario uno de los principales en afectarse. En las últimas décadas ha aumentado la población de pacientes adultos con espina bífida debido a la mejora en la sobrevida desde la edad pediátrica, por lo que surge la necesidad de conocer el manejo de estos pacientes tanto por el equipo de salud tratante de adultos, como por ellos mismos y sus cuidadores. Esta revisión ha sido elaborada con bibliografía de la base de datos PubMed desde 1977 a 2018 usando términos MeSH "spina bífida" y "urinary", además de la experiencia chilena. Se describen las principales complicaciones del sistema urinario en pacientes adultos con espina bífida y sugerencias de su manejo.

Abstract

The patients with spina bifida may have multisystemic defects, mainly the urinary system. Population of adult patients with spina bifida has increased in last decades by the improved survival from pediatric age, emerging the need to know the management of these patients by clinicians, patients and their caregivers. This review was made with scientific articles available in PubMed database from 1977-2018 using search MeSH terms "spina bifida" and "urinary", and the Chilean experience. Herein we discuss the main complications of urinary system of adult patients with spina bifida and their suggestive management.

Palabras clave: Espina bífida, urinario, adultos, vejiga neurogénica, reflujo vesicoureteral.

Keywords: Spina bifida, urinary, adult, neurogenic bladder, vesicoureteral reflux.

INTRODUCCIÓN

La espina bífida (EB) es un defecto congénito que afecta a la columna vertebral debido al cierre incompleto del tubo neural. La incidencia en el mundo se estima en un caso por cada 2000 recién nacidos. En Chile la incidencia de EB es un caso por 2500 recién nacidos tras la fortificación obligatoria de la harina de trigo con ácido fólico, estimándose que nacen cerca de 100 pacientes con EB cada año (1).

La EB es una enfermedad multifactorial compleja-poligénica, en la que su riesgo está determinado por interacción de varios genes y el ambiente. El riesgo de recurrencia de los defectos del

tubo neural después del nacimiento de un hijo afectado es de 3,5 a 8% (2,3). Estudios de seguimiento de pacientes con EB han evidenciado que al menos un 75% de los individuos viven a la edad de 20 años (4-6). Debido a que estos seguimientos son de pacientes nacidos hace 3 a 4 décadas atrás, se estima que en la actualidad este valor sería de aproximadamente de 90%. Las causas de mortalidad en adultos con EB, más frecuentemente descritas, son las asociadas a infecciones, falla cardíaca o renal y neoplasias (7,8). La EB es un cuadro de compromiso multisistémico, pudiendo presentar afecciones en distintos sistemas corporales ya sea por compromiso directo del sistema nervioso y desde éste a otros como el urológico, sexual, gastrointestinal, dermatológico y orto-

pédico locomotor. En el presente artículo nos centraremos en describir las alteraciones del tracto urinario más frecuentes en los pacientes adultos con EB y sugerencias de su manejo.

Alteraciones frecuentes en el tracto urinario en pacientes con Espina Bífida

Debido a que la EB ha cambiado su epidemiología en población adulta al aumentar su sobrevida, no existen datos precisos de la morbilidad asociada. No obstante se ha reportado en algunas series que hasta el 80 % de los pacientes adultos con EB, presentan alguna alteración del tracto urinario (9). Las alteraciones del tracto urinario son clasificables en dos grupos: Alteraciones vesicales y Alteraciones urétero-renales (10). Es importante definir que la infección del tracto urinario (ITU) consiste en la colonización y multiplicación microbiana, habitualmente bacteriana, a lo largo del trayecto del tracto urinario. Se denomina pielonefritis si afecta al riñón y la pelvis renal, cistitis si implica la vejiga, uretritis si afecta a la uretra y prostatitis si la infección se localiza en la próstata.

Alteraciones vesicales

Las alteraciones vesicales presentes en pacientes con EB comprenden la vejiga neurogénica (VN), el reflujo vesicoureteral (RVU), la ITU baja, la incontinencia urinaria, los problemas con la cateterización, los problemas secundarios a cirugías de aumento vesical y la litiasis. A continuación describiremos cada uno de ellos, sus factores de riesgo y posibles tratamientos.

a) Vejiga Neurogénica

El evento inicial es la disfunción neurológica del control vesical, conocida como vejiga neurogénica. Generalmente se presenta en la forma de vejiga hiperrefléxica, que consiste en la presencia de contracciones no inhibidas (o automáticas) del detrusor asociadas o no a un complejo esfinteriano que puede estar cerrado por disinerxia o falta de control. Esto lleva a la incapacidad de la vejiga para almacenar o eliminar la orina a presiones aceptablemente bajas (<40 mmHg) y reflujo de orina desde la vejiga. Aproximadamente el 50% de los niños con EB abierta y el 25% con EB oculta tienen disinerxia del detrusor o esfínter (11,12). Cuando la hiperreflexia es crónica, el detrusor se hipertrofia y la vejiga puede fibrosarse. En el caso de la EB, la fibrosis de pared vesical ocurre como complicación del fenómeno inicial, pasando a ser un factor mecánico perpetuante y agravante con pérdida de la elasticidad de la vejiga (compliance vesical). Con el tiempo lleva a transmisión de presión al tracto urinario superior pudiendo causar daño a la función renal (13). La intervención temprana con medidas como la cateterización intermitente limpia (CIC) y el uso de anticolinérgicos han demostrado prevenir estos cambios histológicos deletéreos (14) por lo que está recomendado su uso. Además hay evidencia de que si este tratamiento farmacológico es exitoso en el paciente, éstos debiesen ser usados de por vida por lo que surge la indicación de vigilar su adherencia (15). La introducción en la década de los 70s del CIC marcó un punto de inflexión en el pronóstico de los pacientes con EB al reducir la mortalidad debido a falla renal y disminuir complicaciones asociadas al cateterismo permanente como ITU, hipospadias traumáticas, litiasis y cáncer de vejiga (16-18).

b) Reflujo Vesicoureteral

El RVU se presenta en el 20% EB desde el nacimiento, aumentando a la mitad de pacientes a los nueve años de edad, su detección es importante para su manejo y la prevención de complicaciones secundarias a este como son la hidronefrosis y el daño renal. En la espina bífida dorso lumbar se produce, por afectación neurológica, RVU que consiste en el paso retrógrado de la orina desde la vejiga al uréter, la cual puede incluso ascender hasta el riñón (13,19,20).

c) Infección urinaria de tracto bajo

En los pacientes con EB no es fácil determinar la definición de ITU baja ya que hay estudios que reportan 85% de casos con bacteriuria asintomática (BA). La BA consiste en la presencia de más de 100.000 colonias por ml de orina en el hombre y más de 10.000 en la mujer en dos ocasiones sin síntomas (21). Madden-Fuentes (2013) propone como criterios de definición de ITU en pacientes con EB: 2 o más síntomas como fiebre >38°C, dolor abdominal, dolor dorso/lumbar, incontinencia nueva o exacerbada, dolor con la cateterización o al orinar, u orina de mal olor/turbia, junto a 100.000 UFC/mL de una cepa bacteriana, y 10 leucocitos por campo mayor a la microscopía. De este modo el criterio clínico define si corresponde a ITU baja o pielonefritis aguda (22). Se ha visto que el 20% de los pacientes con VN tienen un episodio de ITU al año, y que la mitad de los pacientes con EB tienen más de 5 episodios a los 15 años (18). Debido a las complicaciones asociadas a ITU como formación de litiasis y daño renal se ha propuesto la profilaxis antibiótica como medida preventiva, no obstante otros autores sugieren ser cautos, debido a la alta prevalencia de bacteriuria asintomática en pacientes usuarios de cateterización y a su riesgo asociado a formar cálculos, reservándolos para ser usados en casos justificados por gérmenes específicos como *Proteus* o *Pseudomonas* (10). En general la bacteriuria asintomática no debe tratarse salvo en caso de embarazo, post retiro de sonda vesical, exploración urológica, litotricia, anomalías de vía urinaria, niños menores a siete años con reflujo importante y en los primeros meses del trasplante renal (21).

d) Incontinencia Urinaria

El defecto neurogénico vesical puede producir incontinencia urinaria por mecanismos de sobreactividad vesical e insuficiencia del esfínter. Si bien algunos pacientes perciben este evento como un factor que deteriora su calidad de vida, se han reportado series de casos, en las cuales este es un factor protector de hidronefrosis (19). La prevalencia de incontinencia urinaria ha sido variable en distintas series de pacientes adultos con EB, estudios de revisión sistemática han descrito un promedio de 62%, siendo en algunas series más de un 90% (9). Como manejo farmacológico se han usado los antimuscarínicos vía oral e inyecciones mediante cistoscopia de toxina botulínica. Otro mecanismo de incontinencia urinaria es por rebalse, en la que el esfínter es hiperactivo, pero la cantidad de orina acumulada es mayor a la capacidad de almacenamiento y control esfinteriano. En este caso hay riesgo inminente de daño renal por lo que debe ser manejado con las técnicas de vaciamiento urinario (23).

e) Problemas con la cateterización vesical

Si bien la CIC es por lo general un proceso seguro, se han descrito algunos problemas asociados a la misma tales como la dificultad de realizar la cateterización, incomodidad para ser realizada por encontrarse en espacios públicos, hematuria y lesiones uretrales. Es fundamental la educación del paciente por lo que está recomendado iniciar a edades tempranas el entrenamiento en auto-cateterización (24) y apoyo de terapeuta sobre todo en la adolescencia. De todos modos se sugiere, mientras sea posible, evitar el uso de catéter permanente ya que este último se asocia a riesgo de bacteriuria crónica e infecciones que predisponen a formación de cálculos (23).

f) Problemas secundarios a cirugías de aumento vesical

De otra parte los pacientes con EB pueden ser sometidos a lo largo de su vida a cirugía de aumento vesical, la cual se realiza cuando el tratamiento médico (fármacos y cateterización vesical) es insuficiente para el manejo del RVU. Un tipo de cirugía de aumento vesical es la enterocistoplastia, en la cual se crea un bolsillo de intestino conectado a la vejiga aumentando así su capacidad. Los pacientes con este tipo de cirugía pueden presentar alteraciones bioquímicas, principalmente acidosis metabólica, que si bien se resuelve en el tiempo, podría ocurrir osteomalacia secundaria a desmineralización por uso crónico de buffer óseo, por lo que se sugiere monitorear niveles de bicarbonato y valorar su suplementación en caso deficitario (25,26). Las cirugías que involucren el

íleo terminal pueden llevar a déficit de absorción de vitamina B12 a largo plazo, por lo que es sugerido que desde los cinco años de operados tengan un control de niveles y suplementación en caso carencial (23,27). Además en la edad adulta se pueden presentar complicaciones como perforación vesical, tanto espontánea como atribuida a mal manejo de cateterización, siendo este riesgo mayor en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o patología psiquiátrica (28). Finalmente se ha reportado que el 4% de los casos de neoplasias de vejiga, ocurren en pacientes que han sido sometidos a cirugías de aumento vesical. Por esto hay consenso en realizar pesquisa cistoscópica bianual una vez transcurridos diez años desde la cirugía, y una búsqueda precoz de cáncer vesical en caso de presentar hematuria o ITU crónica (29).

g) Litiasis

La litiasis vesical es 10 veces más frecuente en pacientes con EB adultos que en la población general. Como factores de riesgo asociados se han descrito: ITU recurrente, drenaje urinario deficiente, presencia de mucosa intestinal en epitelio urinario, y las anomalías metabólicas. Para la litiasis asociada a cirugías de aumento vesical, la hipótesis etiológica postulada es que hay una retención mucosa en la vejiga que sirve de nicho para la formación de cálculos, colonización bacteriana y alteraciones metabólicas. Para prevenir la formación de cálculos se ha usado la irrigación vesical, pudiendo esta última ser efectuada sólo con agua o bien agregando agentes mucolíticos como N-acetilcisteína. No se ha demostrado diferencia entre la irrigación con o sin mucolíticos, siendo más significativa la cantidad de líquido diaria usada para la irrigación (28). Otro aspecto a considerar en la prevención es el manejo de la acidosis metabólica que puede ocurrir en pacientes con enterocistoplastias (25). La litiasis vesical debería ser manejada idealmente, por medio de un abordaje endoscópico, ya que esta técnica presenta menos dolor postoperatorio, tiempo de hospitalización y morbilidad (30).

Alteraciones urétero-renales

Las alteraciones uretero-renales presentes en pacientes con EB comprenden la pielonefritis aguda y crónica, la litiasis reno-ureteral y la insuficiencia renal crónica.

a) Pielonefritis (PN)

La pielonefritis aguda (PNA) es la infección del parénquima renal casi siempre de origen ascendente y que frecuentemente compromete la pelvis renal. La clínica es dolor lumbar unilateral con "puño percusión" positiva, fiebre y compromiso del estado general. Si hay daño cicatricial en el tiempo el diagnóstico es de pielonefritis crónica (PNC), objetivada por exámenes imagenológicos (31). Hay evidencias de mayor consulta en unidad de emergencias por ITU en el grupo de pacientes adultos con EB respecto a la población general, y que las hospitalizaciones por este motivo fueron 50 veces más frecuentes frente a los pacientes sin EB (32), por ello se considera que la ITU/PN es una patología frecuente en EB. Al igual que en los pacientes sin VN el principal germen en pacientes con EB es *E.Coli*, seguido de *Klebsiella*. Para ambos grupos los gérmenes restantes son de tipo nosocomial como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Enterococcus*, pero estos se han reportado con mayor frecuencia en el grupo con EB respecto a la población sin VN (33,34). Esto se asociaría al mayor número de hospitalizaciones y a la manipulación del tracto urinario a la que están sometidos recurrentemente los pacientes con VN (35). Si bien el manejo con antibióticos es similar a la población general, se debe tener en cuenta el criterio de no sobretratar las bacteriurias que no cumplen con el diagnóstico de ITU complicada o PNA para prevenir la resistencia antibiótica, la que está dada por Beta lactamasas las cuales implican un desafío tanto microbiológico como epidemiológico. Como se mencionó previamente existen estrategias de profilaxis antibiótica para

Tabla 1. Principales complicaciones urinarias en pacientes con espina bífida

	Tipo	Frecuencia	Aspectos a considerar
Alteraciones vesicales	Vejiga neurogénica	++	Detección precoz con estudio urodinámico, uso de anticolinérgicos antimuscarínicos por largo plazo, técnicas de vaciamiento, CIC. Cirugía si medidas anteriores no son exitosas.
	Reflujo vesicoureteral	++	
	Incontinencia urinaria	+++	Uso de antimuscarínicos, toxina botulínica.
	Litiasis vesical	++	Idealmente manejo endoscópico de cálculos. Prevención con irrigación vesical.
	Secundarios a cateterización (dificultad de realizar cateterización, hematuria, lesiones uretrales)	+	Apoyo de uroterapeuta y educación precoz en autocateterización.
	Secundarios a cirugías de aumento vesical (perforación vesical, neoplasias, alteraciones metabólicas)	+	Cistoscopia bianual para descarte de neoplasias, y estudio precoz si hay hematuria o ITU crónica. Medición de bicarbonato y vitamina B12 y valorar suplementación.
	ITU baja	+++	No sobretratar ITU. Dar tratamiento a casos con clínica o bacteriurias por gérmenes predisponentes a litiasis. Realizar estudio de imágenes si urocultivos son positivos para gérmenes pro-litiásicos.
Alteraciones urétero-renales			
Alteraciones urétero-renales	Pielonefritis/ITU alta	+	Considerar mayor riesgo postoperatorio.
	Litiasis tracto urinario alto	+	
	Insuficiencia renal (ERC y ERC terminal)	++	DMSA para determinar cicatrices renales. Valorar uso de iECA. Seguimiento en el tiempo de función renal (creatininemia u otro).

CIC: cateterización intermitente limpia; DSMA: cintigrafía con ácido dimercaptosuccinico; ERC: enfermedad renal crónica; iECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ITU: infección del trato urinario

prevención de la ITU pero su uso debe valorarse en cada caso. En PN por gérmenes de riesgo de formación de cálculos como *Proteus* o *Pseudomonas* se sugiere realizar estudios de imágenes con tal de detectarlos (23).

b) Litiasis reno-ureteral

La litiasis del tracto urinario alto en pacientes con EB ha sido pobremente descrita en la literatura, no obstante existe riesgo aumentado de padecerla siendo potenciales factores etiológicos la estasis urinario, la bacteriuria, ITU recurrentes y la instrumentación frecuente. Un estudio evidenció que de 12.315 pacientes con EB operados por litiasis, la localización de cálculos fue 2,1 veces más frecuente renal que ureteral. El manejo quirúrgico de la litiasis en pacientes con EB es más complejo que el grupo de la población general debido a las frecuentes alteraciones que presentan a nivel vertebral, escoliosis y obesidad, y además por el mayor riesgo evidenciado de complicaciones postquirúrgicas como falla renal aguda, ITU, insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, sepsis, sangrado y paro cardiorrespiratorio (36).

c) Insuficiencia renal

La Insuficiencia renal crónica en pacientes con EB puede ser causada por múltiples factores como RVU crónico, infecciones recurrentes y litiasis. En una revisión sistemática de 1564 pacientes adultos con EB abierta se encontró aproximadamente un cuarto de ellos con algún grado de daño renal y el 1,3% con enfermedad renal crónica (ERC) terminal (9). Se ha observado que la ERC terminal se puede alcanzar a edades más tempranas que en los pacientes con ERC de la población general sin litiasis (40 vs 60 años), y que la probabilidad de trasplante renal como terapia del reemplazo de la función renal es menor en proporción a los pacientes sin EB. Los pacientes en etapa de reemplazo de la función renal con EB han demostrado el mismo riesgo de mortalidad tanto en diálisis como post-trasplante que los pacientes sin EB (37). Por otro lado se ha reportado mayor incidencia de infecciones urinarias en aquellos pacientes con vejiga aumentada de tamaño post-trasplante, característico de pacientes con EB, respecto al resto de trasplantados por otras causas (38). En Chile se realizan 17 trasplantes renales por millón de habitantes (cerca de 300 casos por año), pero no hay datos publicados de cuantos trasplantes renales se realizan en pacientes con EB. En los pacientes con EB se recomienda detección precoz de la insuficiencia renal. Considerando métodos de medición, la creatininemia para estimar la Tasa de Filtración Glomerular puede ser no representativa debido a la masa muscular del paciente, pero a pesar de lo descrito, el cambio de niveles de creatininemia persistentes en el tiempo es un método barato y de utilidad en la práctica diaria. La medición del clearance de creatinina en 24 horas puede ser mejor, pero implica ser cuidadoso en la recolección del total exacto que en casos es difícil por presencia de pérdidas por incontinencia. La medición de otros biomarcadores como el Clearance de edetato de cromo-51 (Cr-51 EDTA) y Cistatina C pueden ser más precisos pero no se encuentran disponibles de rutina (23). Se recomienda el uso de imágenes para detectar daño renal, entre las técnicas, la cintigrafía con ácido dimercaptosuccinico (DMSA) ha logrado una tasa de detección de cicatrices renales de más de 4 veces que la ultrasonografía (39). Se sugiere que los pacientes realicen una cintigrafía al menos una vez para determinar la presencia de cicatrices renales y de ser así iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) que ha mostrado retrasar el establecimiento de la proteinuria intentando así preservar la función renal, sobre todo si el paciente es además hipertenso arterial (40).

CONCLUSIÓN

La EB es una enfermedad que se asocia a complicaciones del sistema urinario principalmente vejiga neurogénica, reflujo vesicoureteral, alteración de la continencia urinaria, litiasis urinaria, infecciones del tracto urinario. Muchos pacientes son sometidos a procedimientos y cirugías urológicas para su manejo, teniendo

como uno de los objetivos principales evitar la enfermedad renal crónica. Los pacientes adultos con EB requieren de control médico para manejo de estas condiciones y de otras posibles complicaciones derivadas menos frecuentes como el cáncer asociado a vejigas operadas y perforaciones vesicales.

Conflictos de interés

Rosa Pardo es parte del directorio de CORPEB, Corporación Espina Bífida Chile, institución sin fines de lucro que trabaja en el apoyo y mejora de la calidad de vida de niños con Espina Bífida.

El resto de los autores declara no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés F, Mellado C, Pardo RA, Villarroel LA, Hertrampf E. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. *Am J Med Genet Part A*. 2012; 158(8): 1885-90.
2. Rietberg CT, Lindhout D. Adult patients with spina bifida cystica: genetic counselling, pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993; 52(1): 63-70.
3. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Prim*. 2015; 1:15007.
4. Shin M, Kucik JE, Siffel C, Lu C, Shaw GM, Canfield MA, Correa A. Improved survival among children with spina bifida in the United States. *J Pediatr*. 2012; 161(6): 1132-37.
5. Wong LY, Paulozzi LJ. Survival of infants with spina bifida: a population study, 1979-94. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15(4): 374-48.
6. Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A, Reid F. Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52(8), 749-53.
7. Kancherla V, Druschel CM, Oakley GP. Population-based study to determine mortality in spina bifida: New York State congenital malformations registry, 1983 to 2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100(8): 563-75.
8. Dicianno B, Sherman A, Roehmer C, Zigler CK. Comorbidities associated with early mortality in adults with spina bifida. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000964>.
9. Veenboer PW, Bosch JR, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One*. 2012; (10): e48399. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048399>
10. Veenboer PW, Bosch JR, van Asbeck FW, de Kort LM. Urolithiasis in adult spina bifida patients: study in 260 patients and discussion of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(3): 695-702.
11. De Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6): 889-96.
12. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol*. 2006; 49: 908-13.
13. Clayton DB, Brock JW, Joseph DB. Urologic management of spina bifida. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(1): 88-95.

14. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, Albrecht D. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 2005; 173(1): 221-25.
15. Ab E1, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP. Detrusor overactivity in spina bifida: How long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn*. 2004; 23(7): 685-88.
16. Martín JA, Sánchez B. Vejiga neurógena. *An Pediatr Contin*. 2009; 7(5): 270-74.
17. Lapedes J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol*. 2017; 197(2): S122-24.
18. Klausner AP. The Lapedes legacy: 42 years and cathing. *Can J Urol*. 2014; 21(2): 7194.
19. Ma Y, Li B, Wang L, Han X. The predictive factors of hydronephrosis in patients with spina bifida: reports from China. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(3): 687-93.
20. Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(3): 817-27.
21. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27(1): 90-96
22. Madden-Fuentes RJ, McNamara ER, Lloyd JC, Wiener JS, Routh JC, Seed PC, Ross SS. Variation in definitions of urinary tract infections in spina bifida patients: a systematic review. *Pediatrics*. 2013; 132(1): 132-39.
23. Veenboer PW, de Kort LM, Chrzan RJ, de Jong TP. Urinary considerations for adult patients with spinal dysraphism. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(6): 331-39.
24. Lindehall B, Abrahamsson K, Hjälmsås K, Jodal U, Olsson I, Sillén U. Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 2004; 172(4): 1686-88.
25. Vyas P, Crispin PL. Metabolic bone disease following urinary diversion in adults. *Curr Opin Urol*. 2014; 24(6): 614-18.
26. Gilbert SM, Hensle TW. Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children: a review. *J Urol*. 2005; 173(4): 1080-86.
27. Rosenbaum DH, Cain MP, Kaefer M, Meldrum KK, King SJ, Misseri R, Rink RC. Ileal enterocystoplasty and B12 deficiency in pediatric patients. *J Urol*. 2008; 179(4): 1544-47.
28. Husmann DA. Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(1): 3-11.
29. Avallone MA, Prince MK, Guralnick ML, O'Connor RC. Long-term enterocystoplasty follow-up: metabolic and neoplastic concerns. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2014; 9(4): 302-09.
30. Demirel F, Çakan M, Yalçinkaya F, Demirel AC, Aygün A, Altuğ UU. Percutaneous suprapubic cystolithotripsy approach: for whom? Why? *J Endourol*. 2006; 20(6): 429-31.
31. Dalla-Palma L, Pozzi-Mucelli F. Bildgebung chronischer renaler infektionen. *Der Radiologe*. 2000; 40(6): 537-46.
32. Armour BS, Ouyang L, Thibadeau J, Grosse SD, Campbell VA, Joseph D. Hospitalization for urinary tract infections and the quality of preventive health care received by people with spina bifida. *Disabil Health J*. 2009; 2(3): 145-52.
33. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13(5): 269-84.
34. Slade N. Urinary tract infections in neurogenic bladder. *J Antimicrob Chemother*. 1977; 3(1): 3-5.
35. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016; 5(1): 72-87.
36. Wang H-HS, Wiener JS, Ferrandino MN, Lipkin ME, Routh JC. Complications of surgical management of upper tract calculi in spina bifida patients: Analysis of nationwide data. *J Urol*. 2015; 193(4): 1270-74.
37. Ouyang L, Bolen J, Valdez R, Joseph D, Baum MA, Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. *J Urol*. 2015; 193(2): 558-64.
38. Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G, Capizzi V, Zanon GF, Montini G, Murer L, Glazel GP. Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: long-term results. *Transplantation*. 2015; 80(10): 1435-40.
39. Veenboer PW, Hobbelenk MG, Ruud Bosch JL, Dik P, van Asbeck FW, Beek FJ, de Kort LM. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn*. 2015; 34(6): 513-18.
40. Woodhouse CRJ, Neild GH, Yu RN, Bauer S. Adult care of children from pediatric urology. *J Urol*. 2012; 187(4): 1164-71.