

# Guía de Práctica Clínica Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral Primario o Esencial

Actualización 2014

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

Guía de Práctica Clínica  
Manejo del Paciente  
con Reflujo  
Vesicoureteral Primario  
o Esencial

Actualización 2014

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

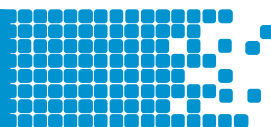
Para citar esta guía:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Guía de Práctica Clínica. Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Actualización. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. 2014.

Edición: Noviembre 2014

© Asociación Española de Nefrología Pediátrica

Maquetación: ARPIrelieve, S. A.



AUTORÍA.....	6
COLABORADORES.....	7
REVISORES EXTERNOS.....	8
FINANCIACIÓN.....	10
DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	10
PREGUNTAS PARA RESPONDER.....	11
RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	13
ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL RVUp.....	20
RESUMEN ESTRUCTURADO DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA.....	21
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
1.1 Antecedentes.....	25
1.2 Justificación de la GPC.....	26
1.3 Objetivos.....	28
1.4 Metodología de elaboración.....	28
1.5 Ambito de aplicación.....	32
1.6 Niveles de evidencia.....	32
1.7 Utilización de la guía.....	35
<b>2. CLASIFICACIÓN DEL RVU Y EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>37</b>
2.1 Clasificación del reflujo vesicoureteral primario.....	39
2.2 Prevalencia.....	40
2.3 Factores genéticos.....	40
2.4 Prevalencia del reflujo en relación con la raza, el sexo y la edad.....	42
2.5 Prevalencia de daño renal–nefropatía del reflujo (NR) en niños con RVU.....	43
2.6 Prevalencia de IRC–IRT en niños con NR.....	44
2.7 Prevalencia de HTA en niños con NR.....	45
<b>3. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO.....</b>	<b>47</b>
3.1 Tipos de RVU primario: diferencias en la patogenia y en sus complicaciones a largo plazo.....	49
3.2 Pacientes con RVU primario y disfunción vesical.....	51
3.2.1 Lactantes.....	52

3.2.2 Niños mayores.....	52
3.3 Detección de daño renal en el paciente con RVU.....	55
3.4 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por niveles plasmáticos de renina.....	58
3.5 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).....	59
3.6 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la presencia de microalbuminuria.....	60
3.7 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por el valor del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico de RVU.....	61
3.8 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la adolescencia.....	63
3.9 Predicción de la evolución de los niños con NR por la gravedad de las cicatrices renales e HTA.....	64
3.10 RVU y complicaciones durante el embarazo.....	65
3.10.1 RVU sin NR y complicaciones durante el embarazo.....	65
3.10.2 RVU, NR y complicaciones durante el embarazo.....	67
<b>4. TRATAMIENTO.....</b>	<b>71</b>
4.1 Elección de tratamiento.....	73
4.2 Tratamiento del RVU. Medidas higiénicas.....	75
4.3 Tratamiento del RVU. Profilaxis antibiótica.....	78
4.4 Tratamiento del RVU. Disfunción vesical.....	84
4.5 Tratamiento del RVU. Cambio de tratamiento.....	88
4.6 Tratamiento del RVU. Estudio urodinámico previo.....	94
4.7 Tratamiento del RVU. Tratamiento quirúrgico o endoscópico.....	97
<b>5. SEGUIMIENTO.....</b>	<b>103</b>
5.1 Signos clínicos para padres.....	105
5.2 RVU y bacteriuria asintomática.....	107
5.3 Reflujo vesicoureteral y controles de orina.....	111
5.4 Reflujo vesicoureteral y circuncisión.....	112
5.5 RVU y estudios cistográficos.....	115
5.5.1 Control cistográfico en niños con RVU en tratamiento conservador.....	116
5.5.2 Control cistográfico en niños con RVU tras tratamiento quirúrgico.....	116
5.5.3 Control cistográfico tras tratamiento endoscópico.....	121





5.5.4 Elección de la técnica de cistografía .....	122
6. DIFUSIÓN E IMPLEMENTACIÓN .....	127
7. ÁREAS Y TEMAS PRIORITARIOS DE INVESTIGACIÓN FUTURA.....	131
8. ANEXOS.....	135
Anexo 1. Abreviaturas .....	137
Anexo 2. Glosario de términos.....	138
Anexo 3. Consideraciones generales sobre información para pacientes. Información.....	141
9. BIBLIOGRAFÍA.....	157



**Ramón Areses Trapote.**

Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa.

**Joaquín Escribano Subias.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

**Gloria María Fraga Rodríguez.**

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Sant Pau de Barcelona.

**Jesús Gracia Romero.**

Urología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

**César Loris Pablo.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

**Blanca Valenciano Fuente.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas.

### Actualización 2014

**Joaquín Escribano Subias.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

**Gloria María Fraga Rodríguez.**

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Sant Pau de Barcelona.

**Jesús Gracia Romero.**

Urología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

**César Loris Pablo.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

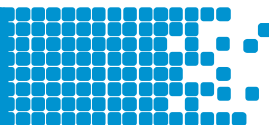
**Blanca Valenciano Fuente.**

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas.

**Reyes Delgado Alvira.**

Urología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza.





**Carlos José Miguélez Lago.**

Jefe de Servicio. Urología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.

**Flavia Salcedo Fernández.**

GuíaSalud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

**Juan Ignacio Martín Sánchez.**

GuíaSalud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

**Montse Salas Valero.**

Documentalista del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

**Eukene Ansuategui Zengotitabengoa.**

Documentalista. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa.

**José Ramón García Mata.**

Unidad de Calidad Asistencial del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

### Actualización 2014

**Juan Ignacio Martín Sánchez.**

GuíaSalud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

**María Pilar Blas Díez.**

Documentalista del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

**Cesar García Vera.**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza.

**José Antonio Castillo Laita.**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Fuentes de Ebro.

**Mar Espino Hernández.**

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcon.

**Luis Rodríguez Fernández.**

Nefrología Pediátrica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).



## Revisores externos

**Albert Balagué.**

Hospital Universitario San Joan. Reus-Tarragona. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona.

**José Cristóbal Buñuel Alvarez.**

Pediatra de atención primaria. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut).

**Javier González de Dios.**

Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández, Alicante. Director de la revista secundaria "Evidencias en Pediatría" y de la plataforma de formación «Continuum».

**Rafael Muley Alonso.**

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Isabel Zamora Martí.**

Jefe de Sección Nefrología Infantil. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

**Fernando Santos.**

Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

**Carlos Ochoa Sangrador.**

Pediatra. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

**Mercedes Navarro Torres.**

Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica. Presidente de la Asociación Española de Nefrología Paiátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

**Juan Martín Govantes.**

Jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

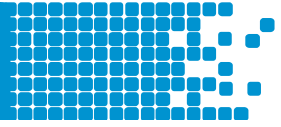
**Serafín Málaga Guerrero.**

Catedrático de Pediatría. Jefe de Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

**Juan Antonio Camacho.**

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Dios. Barcelona.





## Actualización 2014

### **José Cristóbal Buñuel Alvarez.**

Pediatra de atención primaria. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut).

### **Javier González de Dios.**

Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández, Alicante. Director de la revista secundaria "Evidencias en Pediatría" y de la plataforma de formación «Continuum».

### **José María Mengual Gil.**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza.

### **José Antonio Castillo Laita.**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Fuentes de Ebro.

### **Mar Espino Hernández.**

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcon.

### **Luis Rodríguez Fernández.**

Nefrología Pediátrica. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

### **Andrés Gómez Fraile.**

Jefe de Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica. H. Universitario.

### **Carlos Pérez Mendez.**

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes, Gijón.

### **Cesar García Vera.**

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza.

## Financiación



- Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Ha contribuido a los gastos de las reuniones del grupo.
- La actualización de esta guía se ha realizado en el marco de la asesoría integral que ofrece GuíaSalud para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Ha consistido en ofrecer soporte metodológico al grupo elaborador de la guía, en apoyo logístico para la celebración de reuniones del grupo elaborador y colaboración en la redacción y edición de la guía.
- “Esta asesoría forma parte de las líneas de trabajo de GuíaSalud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio Economía y Competitividad, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad”.
- El grupo elaborador ha realizado su labor de manera independiente a cualquiera de las fuentes de financiación.

## Declaración de interés



Los siguientes miembros del grupo elaborador han declarado ausencia de intereses: Reyes Delgado Alvira, Jesús Gracia Romero, César Loris Pablo, Blanca Valenciano Fuente.

Joaquín Escribano Subias ha recibido financiación de Nutricia para la asistencia a reuniones y congresos, de Beneo Ordesa por participar en investigación; y honorarios por Ferring como ponente.

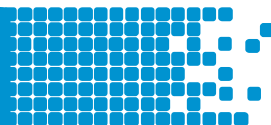
Gloria María Fraga Rodríguez ha recibido financiación de Novartis y de Amgen para reuniones y congresos, de Abbvie por participar en investigación; y honorarios por Ferring como ponente.

### Fecha de finalización GPC original

22 de mayo de 2008.

### Fecha finalización 1ª actualización

Junio 2014.

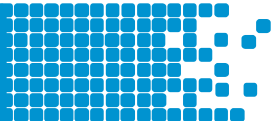


### A. EPIDEMIOLOGÍA

- 1 ¿Cuál es la clasificación actual del reflujo vesicoureteral (RVU)?
- 2 ¿Cuál es la prevalencia del RVU?
- 3 ¿Existe algún factor genético en relación con el RVU?
- 4 ¿La raza, el sexo o la edad influyen en la prevalencia del RVU?
- 5 ¿Cuál es la prevalencia de daño renal-nefropatía del reflujo (NR) en niños con RVU?
- 6 ¿Cuál es la prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) – insuficiencia renal terminal (IRT) en niños con NR?
- 7 ¿Cuál es la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en niños con NR?

### B. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

- 8 ¿Existen diferencias pronósticas entre el RVU diagnosticado tras la primera manifestación de infección del tracto urinario (ITU) o tras un diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria?
- 9 ¿La disfunción vesical es un factor favorecedor de RVU?
- 10 ¿Qué método permite detectar mejor el daño renal en el paciente con RVU?
- 11 ¿Se puede predecir la evolución a HTA en el paciente con RVU y NR (lesiones morfológicas), conociendo los niveles plasmáticos de renina?
- 12 ¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de parámetros alterados en el registro de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)?
- 13 ¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?
- 14 ¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la alteración del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico?
- 15 ¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la influencia de otros factores, como la adolescencia?
- 16 ¿La gravedad de las cicatrices aumenta el riesgo de desarrollar HTA?
- 17 ¿El RVU supone un riesgo en el embarazo?



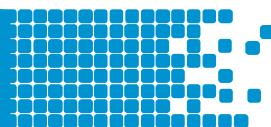
### C. TRATAMIENTO

- 18 ¿Cuál es el enfoque terapéutico inicial de elección, conservador o quirúrgico, en niños con RVU primario en el primer examen?
- 19 ¿Son eficaces las medidas higiénico-dietéticas (ingesta de líquidos, micciones frecuentes, manejo del estreñimiento) en el tratamiento del RVU?
- 20 ¿Cuándo debe administrarse quimioprofilaxis para prevenir las ITU y el daño renal en niños con RVU?
- 21 ¿Cuál es el tratamiento de elección cuando en niños con RVU primario se asocia disfunción vesical?
- 22 ¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?
- 23 ¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?
- 24 ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más eficaz y seguro: reimplante tradicional o endoscópico?

### D. SEGUIMIENTO

- 25 ¿Qué información deben conocer los padres o cuidadores para ayudar al diagnóstico precoz de la ITU en niños con RVU?
- 26 ¿Cuál es el manejo más adecuado de la bacteriuria asintomática en niños con RVU?
- 27 ¿Hay que hacer controles periódicos de urocultivo o sedimento en pacientes asintomáticos?
- 28 ¿Debe realizarse la circuncisión a niños con RVU?
- 29 ¿Cuándo y con qué método deben hacerse los estudios cistográficos de control en pacientes con RVU primario?





### B. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

¿Existen diferencias pronósticas entre el RVU diagnosticado tras la primera manifestación de ITU o tras un diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria?

Los pacientes con RVU primario congénito y sospecha de displasia renal asociada deben recibir estricta vigilancia, ya que parecen presentar más complicaciones a largo plazo.

✓

¿La disfunción vesical es un factor favorecedor de RVU?

2014

En el niño con RVU primario no es necesario investigar la existencia de una disfunción vesical por medios invasivos, de forma rutinaria.

D

2014

En el niño con RVU primario, se debe indagar sobre la existencia de síntomas clínicos que puedan orientar a un posible diagnóstico de disfunción vesical.

D

¿Qué método permite detectar mejor el daño renal en el paciente con RVU?

Se recomienda la realización de gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con  $Tc^{99m}$  (DMSA) para el diagnóstico de cicatrices renales.

A

¿Se puede predecir la evolución a HTA en el paciente con RVU y NR (lesiones morfológicas), conociendo los niveles plasmáticos de renina?

No se recomienda el uso sistemático de los niveles de renina plasmática como marcador pronóstico de HTA en niños con RVU y NR.

✓

¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de parámetros alterados en el registro de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)?

No se recomienda el uso sistemático de la MAPA en niños con RVU y NR, ya que su valor pronóstico no está claramente demostrado.

✓

## Resumen de recomendaciones

¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?

Se recomienda la determinación de microalbuminuria como marcador de daño renal.

✓

Se recomienda la determinación de  $\alpha$  1 microglobulina en orina como marcador precoz de disfunción renal progresiva.

✓

¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la alteración del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico?

En los niños menores de un año de edad con RVU grave y NR se recomienda la determinación de creatinina plasmática, ya que cuando es superior a 0.6 mg/dl puede constituir un indicador de progresión a IRC.

C

En los niños con RVU grave y NR se recomienda la valoración del nivel inicial del aclaramiento de creatinina y proteinuria, ya que, cuando los valores de CICr son inferiores a 40ml/m/1,73 m<sup>2</sup> y el cociente proteinuria/creatinina urinaria mayor a 0,8, constituyen marcadores de riesgo de progresión a IRT.

C

¿Se puede predecir la evolución a HTA, IRC o IRT en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la influencia de otros factores, como la adolescencia?

Los varones requieren una mayor vigilancia de la función renal y de la presión arterial en la adolescencia.

✓

¿La gravedad de las cicatrices aumenta el riesgo de desarrollar HTA?

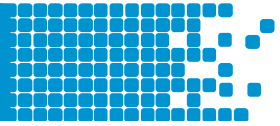
Se recomienda el control periódico de la PA en los niños con NR, especialmente en aquellos con nefropatía bilateral o grave.

D

En niños con nefropatía bilateral o grave se recomienda la toma de PA cada seis meses. En los casos de nefropatía unilateral o leve, se recomienda la toma anual de PA.

✓





¿El RVU supone un riesgo en el embarazo?

El embarazo no debe ser un factor determinante a la hora de decidir el tratamiento del RVU sin cicatrices en la niñez o tras finalizar el crecimiento.	D
El seguimiento de las mujeres embarazadas con RVU primario sin cicatrices debe ser el mismo que el que se realiza en un embarazo normal.	D
El embarazo no debe ser un factor determinante a la hora de decidir el tratamiento del RVU asociado a cicatrices si no hay infecciones urinarias ni PNA.	C
En las mujeres embarazadas con nefropatía grave, con o sin reflujo, deben realizarse controles periódicos para la detección precoz de bacteriuria y complicaciones (HTA, eclampsia, preeclampsia, deterioro de la función renal, parto instrumental, parto prematuro, bajo peso al nacer y pérdida fetal).	C

### C. TRATAMIENTO

¿Cuál es el enfoque terapéutico inicial de elección, conservador o quirúrgico, en niños con RVU primario en el primer examen?

El tratamiento observacional/conservador debe considerarse el modelo terapéutico de elección inicial, ya que el tratamiento quirúrgico no ofrece beneficios adicionales destacables.	A
--	---

¿Son eficaces las medidas higiénico-dietéticas (ingesta de líquidos, micciones frecuentes, manejo del estreñimiento) en el tratamiento del RVU?

Los niños con RVU deben de recibir adecuada hidratación, corrección del estreñimiento y estimulación de hábitos miccionales correctos, para disminuir la recurrencia de las infecciones de orina e incluso evitar el RVU o disfunción vesical.	✓
--	---



## Resumen de recomendaciones

¿Cuándo debe administrarse quimioprofilaxis para prevenir las ITU y el daño renal en niños con RVU?

2014	Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en las niñas con RVU grados III-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico.	B
2014	Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en niños varones con RVU grados IV-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico.	✓
2014	Como norma general el grupo recomendaría valorar la profilaxis antibiótica de forma individualizada, teniendo en cuenta aquellos factores que mas pueden influir en la aparición de nuevas ITU y tras informar rigurosamente a los padres o cuidadores de los riesgos y beneficios de la medida.	✓

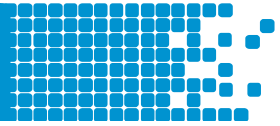
¿Cuál es el tratamiento de elección cuando en niños con RVU primario se asocia disfunción vesical?

2014	En niños con RVU y evidencia clínica de disfunción vesical, está indicado el tratamiento de la misma, sin que haya evidencia para poder recomendar un tratamiento específico.	D
------	---	---

¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

2014	Se recomienda iniciar tratamiento con profilaxis antibiótica continua en los niños con RVU manejados inicialmente con conducta expectante en caso de ITU recurrentes febriles, signos de disfunción vesical o progresión del daño renal.	B
2014	Se recomienda valorar el tratamiento quirúrgico en los niños con RVU manejados inicialmente con profilaxis antibiótica continua en caso de ITU recurrentes febriles o progresión del daño renal.	B
	Ante el fracaso del tratamiento inicial, debe ofrecerse información exhaustiva sobre las opciones terapéuticas a los pacientes y a sus padres, abundando en la posibilidad de la resolución espontánea del RVU y del alto porcentaje de resolución del RVU mediante tratamiento endoscópico. Además, debería explicarse que la resolución del reflujo no influye en la aparición del daño renal con complicaciones graves.	D





¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

No se recomienda realizar estudio urodinámico como exploración inicial en todos los casos de RVU.	D
Se deben realizar estudios urodinámicos a aquellos pacientes con RVU en los que se detecten anomalías vesicales funcionales en la anamnesis o en el estudio ecográfico o cistográfico, y en casos en los que fracase el tratamiento quirúrgico.	D

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más eficaz y seguro: reimplante tradicional o endoscópico?

Cuando está indicado el tratamiento quirúrgico, se recomienda la técnica endoscópica como primera opción terapéutica.	D
En la técnica endoscópica es indiferente el tipo de sustancia a inyectar, entre las diversas que existen en el mercado, respecto a la resolución del RVU o la aparición de complicaciones.	D

#### D. SEGUIMIENTO

¿Qué información deben conocer los padres o cuidadores para ayudar al diagnóstico precoz de la ITU en niños con RVU?

Los padres o cuidadores deben recibir instrucciones sobre los síntomas clínicos más importantes que puedan orientar al clínico en el diagnóstico de ITU.	✓
En niños menores de dos años de edad, entre los síntomas clínicos más importantes que deben conocer los padres, son la existencia de fiebre por encima de 38.5° C (toma axilar) sin que haya otros signos de enfermedad y/o la observación de llanto en el momento de la micción. En niños por encima de la citada edad debemos enseñarles a reconocer la existencia de signos miccionales anormales.	✓
Los padres o cuidadores deberán recibir instrucciones sobre como recoger adecuadamente las muestras de orina para urocultivo y sedimento urinario.	✓

## Resumen de recomendaciones

¿Cuál es el manejo más adecuado de la bacteriuria asintomática en niños con RVU?

Dado que la bacteriuria asintomática no produce daño renal en niños con RVU, tanto con profilaxis como sin ella, no se recomienda el tratamiento antibiótico.

D

¿Hay que hacer controles periódicos de urocultivo o sedimento en pacientes asintomáticos?

En niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivo o sedimento de control.

✓

¿Debe realizarse la circuncisión a niños con RVU?

En varones con RVU primario de grado > III e ITU febriles de repetición asociados a fimosis, debería valorarse individualmente el tratamiento de la misma.

✓

¿Cuándo y con qué método deben hacerse los estudios cistográficos de control en pacientes con RVU primario?

En niños con RVU primario de grado I y evolución sin complicaciones no se recomienda realizar controles cistográficos.

D

En niños con RVU primario de grados II-III en tratamiento conservador sin profilaxis antibiótica y evolución sin complicaciones se recomienda realizarlo cada 2-3 años.

D

En niños con RVU primario de grados II-III que requiera profilaxis se recomienda realizar control cistográfico de forma individualizada.

✓

En niños con RVU primario de grados IV-V en tratamiento conservador con profilaxis y sin complicaciones se recomienda valorar la realización de un estudio cistográfico cada año por la posibilidad de retirar la profilaxis.

D

En niños con RVU primario de grados IV-V en tratamiento conservador sin profilaxis y evolución sin complicaciones se recomienda control cistográfico cada tres años.

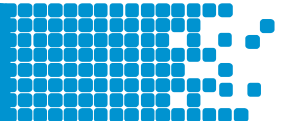
✓

La corrección de RVU mediante cirugía abierta es segura y eficaz y no precisa controles de cistografía, salvo dilatación ureteral preoperatoria, grado IV-V de RVU o ITU febril postoperatoria.

D

2014





2014

La corrección mediante cirugía endoscópica es menos eficaz, sobre todo para RVU grado IV y V, por lo que se recomienda valorar la realización de cistografía después de la inyección subureteral endoscópica, para comprobar la eficacia del tratamiento.

D

El control de RVU puede hacerse con cistografía isotópica directa (CID) o ecocistografía como alternativa a la CUMS.

B

Se recomienda la CID por su menor radiación respecto a la CUMS, por su menor dependencia del equipo técnico y del observador y por ser de menor coste que la ecocistografía.

B

# Resumen de recomendaciones

## ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL RVU

### Notas aclaratorias al algoritmo

**CID:** Cistografía Isotópica Directa

**CICr:** Aclaramiento creatinina

**DV:** Disfunción vesical o miccional

**GFR:** Filtrado Glomerular Renal

**ITU:** Infección del tracto urinario

**M-alb:** Microalbuminuria

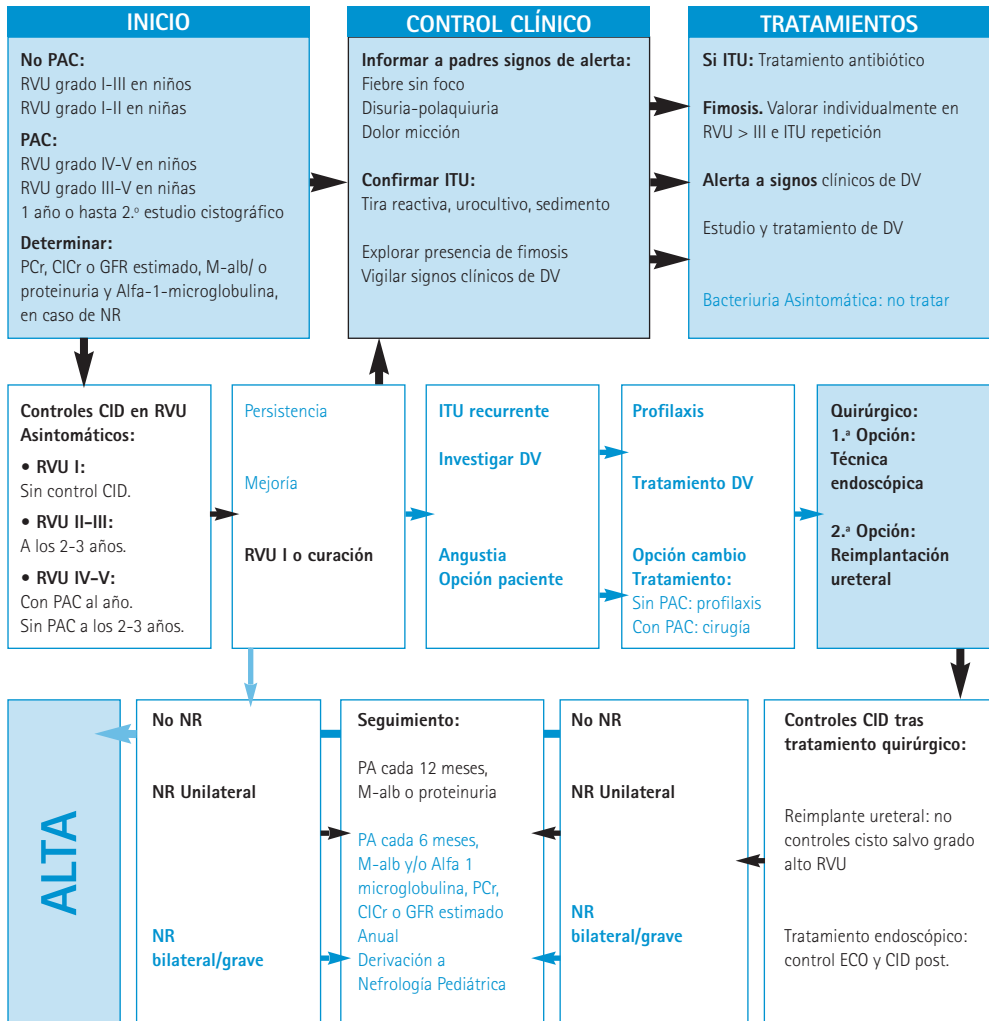
**NR:** Nefropatía Reflujo

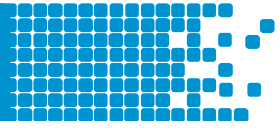
**PA:** Presión arterial

**PAC:** Profilaxis Antibiótica Continua

**Pcr:** Creatinina plasmática

**RVU:** Reflujo vesicoureteral





## Actualización 2014

### RESUMEN ESTRUCTURADO DE LA ACTUALIZACIÓN

**ANTECEDENTES:** El RVU se supone es un factor de riesgo para el desarrollo de daño renal, bien por la asociación con anomalías del desarrollo renal (displasia), bien por la asociación con ITU o disfunción del tracto urinario.

En este tiempo han aparecido nuevos trabajos que ponen en duda la necesidad de un tratamiento profiláctico con antibióticos a todos pacientes con RVU o la necesidad de un tratamiento invasivo, cirugía abierta o tratamiento endoscópico como única alternativa. Sin que esté resuelta totalmente la elección de la mejor terapéutica, sabemos que la evolución de la función renal no depende de cuál de ellos se elija.

A la hora de elegir hay que individualizar y probablemente ésta sea la conducta más idónea.


**OBJETIVOS:** El objetivo de esta guía es servir de instrumento para mejorar el seguimiento y tratamiento del RVU primario ya diagnosticado. Los principales usuarios de esta guía son los pediatras, tanto de atención primaria como de especializada, nefrólogos pediatras y cirujanos con actividad en urología pediátrica.

**METODOLOGÍA:** En la presente versión se han seguido los mismos principios metodológicos para actualización de GPCs propuestos en el manual metodológico de actualización de GPC promovido por el Ministerio de Sanidad y su elaboración ha estado coordinada desde el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud donde se encuentra la Secretaría de GuíaSalud.

La clasificación de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se han realizado con un sistema mixto que utiliza la propuesta del centro sobre medicina basada en la evidencia de Oxford para las preguntas de diagnóstico y el de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) para el resto.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:** Se ha actualizado la búsqueda hasta octubre de 2013, con el cierre definitivo de la misma en junio de 2014. La nueva evidencia ha sido proporcionada por los expertos, por la consulta de las GPC base y por una nueva revisión bibliográfica. Para todas las búsquedas, las fuentes de información utilizadas han sido: Clinical Evidence, Evidence Based Reviews, Cochrane Library, Medline, Embase, Índice Médico Español, IBECs, Up To Date y Tripdatabase. Las publicaciones se han priorizado según el siguiente orden: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos-control, estudios descriptivos y opinión de expertos.

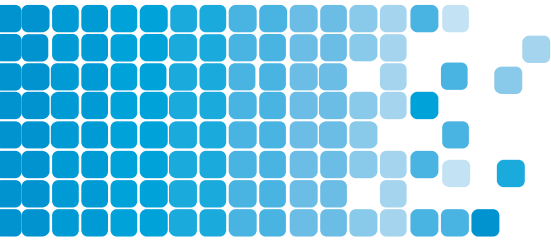
En el periodo de revisión externa de esta GPC, ha sido publicado el estudio RIVUR. Es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, diseñado para determinar si la profilaxis antimicrobiana con trimetoprim/sulfametoxazol previene infecciones urinarias recurrentes y cicatrices renales en niños con RVU grado I-IV diagnosticados tras una o dos ITU<sup>1</sup>. El grupo de trabajo lo ha incorporado a la actualización de la guía.



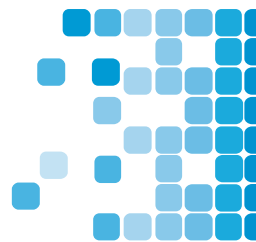
**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Se han incluido cuatro GPC en base a la puntuación recomendable del instrumento AGREE publicadas en el período 2007-2013, ambos inclusive. También se ha tenido en cuenta una quinta GPC, a la cual no se ha aplicado la evaluación AGREE por ser un documento de consenso, aunque la base bibliográfica ha sido similar a las evaluadas con el método descrito. La nueva evidencia se ha seleccionado para cada pregunta en función de su validez y aplicabilidad durante el mismo período. Se ha mantenido un servicio de alerta bibliográfico en la fase de edición de la GPC para incluir referencias recientes relevantes.

**PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES QUE PLANTEA LA GUÍA:** No hay ninguna pregunta nueva añadida a esta actualización. En cuanto a las recomendaciones únicamente ha habido un cambio sustancial en algunas de las recomendaciones, las relacionadas con el tratamiento con profilaxis antibiótica y cambio de tratamiento.

Se ha creído conveniente añadir un documento base para informar a los padres o cuidadores de los niños que presentan un RVU. Dada la importancia que puede tener las preferencias del paciente o sus padres a la hora de elegir una modalidad de tratamiento, el grupo elaborador de la GPC considera imprescindible dar una información veraz, honesta y de ayuda.



## 1. INTRODUCCIÓN







Una guía de práctica clínica (GPC) se define como el conjunto de "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes en el proceso de toma de decisiones sobre la atención sanitaria mas apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas mas adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica"<sup>2</sup>.

Las GPC ayudan a los profesionales a asimilar, evaluar e implantar la creciente evidencia científica disponible y las opiniones basadas en la mejor práctica clínica. Intentan ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar una decisión clínica, pero no la reemplazan. En una GPC no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí la importancia del propio juicio clínico. Por otra parte, las GPC pretenden disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer un referente con el que poder compararse.

La Asociación Española de Nefrología Pediátrica eligió el problema del RVU por los siguientes motivos:

- La frecuencia del problema en el medio hospitalario y en atención primaria.
- La necesidad subjetiva de los propios profesionales.
- La variabilidad de las actuaciones sobre el reflujo vesicoureteral.

## 1.1 Antecedentes

El *reflujo vesicoureteral (RVU) primario* es un proceso heterogéneo que se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, sin que exista una causa anatómica o neurológica que lo justifique.

La aparición del reflujo en el niño se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. La yema ureteral es responsable del desarrollo del uréter y estimula el blastema metanéfrico, a partir del cual se formará el riñón definitivo. El lugar de origen de la yema en el conducto mesonéfrico parece estar determinado genéticamente. Si su origen ocurre muy cerca de lo que será la futura vejiga, el orificio ureteral estará desplazado lateralmente, dando lugar a que el túnel submucoso del uréter en la vejiga sea más corto. Ello facilitará la aparición del RVU congénito o fetal. Dicho túnel se alarga con la edad, lo que aumenta la competencia del mecanismo valvular y produce la resolución espontánea del RVU en la mayoría de los niños durante el periodo de crecimiento. Cuanto más anómalo sea el lugar de origen de la yema ureteral, más importante será el grado del RVU y mayor la posibilidad de que se asocie a un riñón malformado y con características displásicas, reflejo de un desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina<sup>3</sup>. Además, tanto en el lactante como en el niño mayorcito pueden existir *otros factores*, diferentes a la afectación anatómica del



mecanismo valvular, como una disfunción vesical, que pueden tener un papel importante en la patogenia del RVU.

La lesión displásica mencionada se conoce con el nombre de nefropatía por reflujo (*NR*) *congénita*, y debe ser diferenciada de la *NR adquirida*, lesión que, aunque asociada con frecuencia al reflujo, es secundaria a la ITU<sup>4,5</sup>.

Aunque existe el riesgo de que el RVU y la NR se asocien a complicaciones importantes a largo plazo, como la HTA, la disminución de la función renal o la aparición de problemas durante el embarazo, este riesgo no está bien definido y parece depender de la extensión de la NR. Por ello, el objetivo primordial del tratamiento del RVU es prevenir la lesión renal o evitar su progresión.

No existen marcadores que indiquen con exactitud quiénes son los pacientes en riesgo. Tampoco hay evidencia de que el tratamiento óptimo de la ITU y del RVU prevengan la lesión renal significativa y progresiva, por lo que todavía persiste la controversia en torno al tratamiento idóneo del RVU primario<sup>3,6</sup>.

## 1.2 Justificación de la GPC

El RVU es un motivo de consulta frecuente en la asistencia sanitaria de nefrología pediátrica, pediatría general y en servicios de cirugía pediátrica o urología pediátrica.

El diagnóstico del RVU parte de diferentes escenarios clínicos. Puede basarse en los hallazgos de las ecografías prenatales que se realizan en la mayoría de las mujeres embarazadas en nuestro medio habitual, o en el estudio sistematizado de pacientes que son diagnosticados de ITU o disfunción vesical. También puede llegarse al diagnóstico a partir de la existencia de antecedentes familiares de RVU y en el estudio de niños con otras malformaciones congénitas.

En la actualidad existe una amplia variabilidad entre los diversos protocolos de actuación en los distintos centros de asistencia a este tipo de pacientes, como quedó demostrado en una encuesta realizada entre distintas unidades de nefrología pediátrica y presentada en el XXX Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (Murcia, 2004). En esta encuesta, remitida a 51 unidades de nefrología pediátrica y contestada por 36 (71%), el 50% de los encuestados hacía urocultivos periódicos en RVU grado I-II, con una periodicidad que oscilaba entre mensual y semestral, en pacientes asintomáticos. El 60% lo practicaba en pacientes con RVU grado III-V, con el mismo intervalo de tiempo. La profilaxis antibiótica también variaba: un 22% no la realizaba a partir de los 12 meses de edad; y su duración tampoco era homogénea, variaba de un año hasta cinco años o, en términos generales, hasta la corrección quirúrgica. La periodicidad de las exploraciones destinadas a valorar la corrección del RVU variaba desde estudios anuales en RVU I-II en 17% hasta 33% en RVU superior a grado III. El 92% confirmaba la desaparición de RVU mediante un estudio cistográfico y, un 8% mediante dos. El 11% realizaba pruebas bioquímicas para valorar el daño renal.



Asimismo, no había unos criterios comunes para establecer la indicación de tratamiento quirúrgico o endoscópico. Un 80% contestaba que la indicación era las ITU febriles; un 36 % incluía el grado V de RVU bilateral; un 39%, el daño renal de nueva aparición; y un 30%, el aumento del grado de RVU. La preferencia de los padres solo era tomada en cuenta por el 53% de los encuestados. Lo mismo ocurría con la valoración de una posible disfunción vesical antes de la indicación quirúrgica: el 38% se mostraba favorable a comprobarla. El 62% no contestó a la pregunta acerca de la edad propicia para la intervención.

Por lo tanto, la elaboración de esta GPC se justifica por la prevalencia del RVU en la práctica clínica diaria y por la variabilidad en el manejo de los pacientes con similar grado de reflujo. Se trata de evitar las consecuencias que acarrear diferentes resultados clínicos, un consumo desigual de recurso y, el desconcierto en pacientes y, por que no, entre los propios profesionales, al ver la amplia variabilidad en el manejo de una condición clínica objetiva. Creemos que una GPC para el manejo del RVU esencial basada en la mejor evidencia disponible puede beneficiar tanto a médicos como a pacientes. A los médicos, por que les puede orientar a un manejo óptimo del RVU y a la utilización adecuada de los recursos disponibles; a los pacientes, porque se beneficiarán de una atención homogénea y de calidad contrastada.

### Actualización 2014

Desde la aparición de esta GPC sobre RVU en 2008, han aparecido numerosos trabajos y GPC relacionados con la ITU y el RVU, pero su aportación consideramos que es insuficiente para establecer nuevas recomendaciones o cambiar sustancialmente las ya hechas. La gran mayoría de los estudios adolecen de un número inadecuado de pacientes, presentan problemas de aleatorización, muestran escasos resultados a largo plazo, presentan gran heterogeneidad o contienen sesgos de publicación entre otros problemas, sin querer ser exhaustivos.

Por otra parte, los datos de los estudios (a veces limitados) no son siempre aplicables a individuos concretos. Los resultados de un estudio, aunque esté bien realizado, no necesariamente van a ser efectivos en un paciente. Corresponde al médico determinar hasta que punto el paciente con sus datos clínicos encaja con los del estudio y si el enfoque del tratamiento es el adecuado. Debemos enfatizar que las GPC presentan las mejores pruebas disponibles, pero que siguiendo sus recomendaciones no necesariamente resultarán en un mejor resultado para el paciente<sup>7</sup>.

Asumiendo esto, también es verdad que disponemos de datos para que el uso de las distintas GPC, incluida ésta, nos permitan si no un curso o procedimiento exclusivo de tratamiento, si tener las suficientes pruebas para que conjuntamente con el juicio clínico del médico, poder ofertar las mejores opciones para los pacientes.

Además de la información que nos dan las GPC debemos tener en cuenta las circunstancias individuales y preferencias de los pacientes y sus padres.



Por todo ello hemos considerado añadir un modelo de información para padres para que pueda servir de orientación hacia una información veraz, comprensible y sin sesgos.

### 1.3 Objetivos

El objetivo de esta GPC es servir de instrumento para un mejor seguimiento y tratamiento del RVU primario ya diagnosticado, mediante una serie de recomendaciones, acerca del manejo del mismo, en el ámbito de pediatría de atención primaria, servicios de pediatría general, unidades de nefrología pediátrica, servicios de cirugía pediátrica y servicios de urología con actividad en la edad pediátrica. Los principales usuarios de esta GPC van a ser pediatras tanto de atención primaria como especializada, nefrólogos pediatras y cirujanos con interés en urología pediátrica. La GPC se ha estructurado para responder a una serie de cuestiones que ya hemos enunciado al principio de este documento. No se ha recogido en esta GPC los aspectos de diagnóstico de RVU por considerar que este tema debería corresponder a las GPC de ITU y estudios por imagen, recogidas en dos GPC<sup>8,9</sup>.

#### Actualización 2014

Uno de los objetivos a añadir, a la vista de lo dicho en el párrafo anterior, es conseguir una adecuada información a los padres y cuidadores a la hora de plantear el tratamiento y seguimiento del RVU primario o esencial.

### 1.4 Metodología de elaboración

La elaboración de la GPC ha tratado de reunir las mejores pruebas científicas sobre las cuestiones más frecuentes que plantea el paciente con RVU.

Cada cuestión se ha abordado formulando una serie de preguntas clínicas concretas que va a responder la guía, estructuradas según el esquema paciente-intervención/comparación-resultado (PICO) y el tipo de estudio más adecuado<sup>10</sup> (Fig. 1).

Para cada pregunta se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura por parte de los autores de la GPC para identificar por orden de prioridad: revisiones sistemáticas (RS)/metanálisis (MA), ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA), estudios de cohortes y de casos y controles. En caso de no hallar referencias de cualquiera de estas categorías se han formulado las recomendaciones basándose en opiniones consensuadas por parte del panel de autores de la GPC.

Las fuentes de información utilizadas han sido:



### 1) Fuentes de información primarias:

- Libros de texto, manuales y monografías
- Revistas de biomedicina: papel y electrónicas

### 2) Fuentes de información secundarias:

- Bases de datos bibliográficas internacionales:
  - Medline/PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
  - Embase: <http://www.embase.com/>
  - LILACS-BIREME: <http://www.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>
- Bases de datos bibliográficas nacionales:
  - Índice Médico Español (IME):  
[http://bddoc.csic.es:8080/inicioBuscarSimple.do?tabla=docu&td=IME&estado\\_formulario=show](http://bddoc.csic.es:8080/inicioBuscarSimple.do?tabla=docu&td=IME&estado_formulario=show)

### 3) Fuentes de información terciarias:

- Evidence-Based Medicine: <http://ebm.bmj.com/>
- Archimedes: <http://adc.bmjournals.com/cgi/collection/Archimedes>
- Evidencias en Pediatría: <http://www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm>
- Colaboración Cochrane: <http://www.cochrane.org>
- Centro Cochrane Iberoamericano: <http://www.cochrane.es/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org/uk>
- GPC de la National Guidelines Clearinghouse: <http://www.guidelines.gov/>
- GPC de la Canadian Medical Association: <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
- GuiaSalud: <http://www.guiasalud.es/>
- Clinical Evidence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>
- TRIPdatabase-Turning Research In to Practice: <http://www.tripdatabase.com/>
- SUMSearch: <http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>



La búsqueda ha sido restringida a estudios publicados en inglés, español y francés y realizada durante el periodo 1990 a Marzo de 2008 aunque dependiendo de la pregunta, este periodo se amplió todo lo necesario hasta encontrar estudios valorables.

Para la evaluación y contestación a las preguntas clínicas y elaboración de los niveles de evidencia y grado de recomendación, se ha empleado la metodología propuesta por el Scottish Intercollegiate Guidelines Group (SIGN) en su manual de elaboración de guías<sup>11</sup>.

Para la evaluación de la evidencia, realizada por dos evaluadores, se han empleado las plantillas de lectura crítica de CASPe<sup>12</sup> y las características y resultados de los principales estudios incluidos se han recogido en forma de tablas de evidencia.

Para la formulación de recomendaciones se ha empleado el formato de "evaluación formal" o juicio razonado. Las recomendaciones se han resuelto por consenso del equipo redactor.

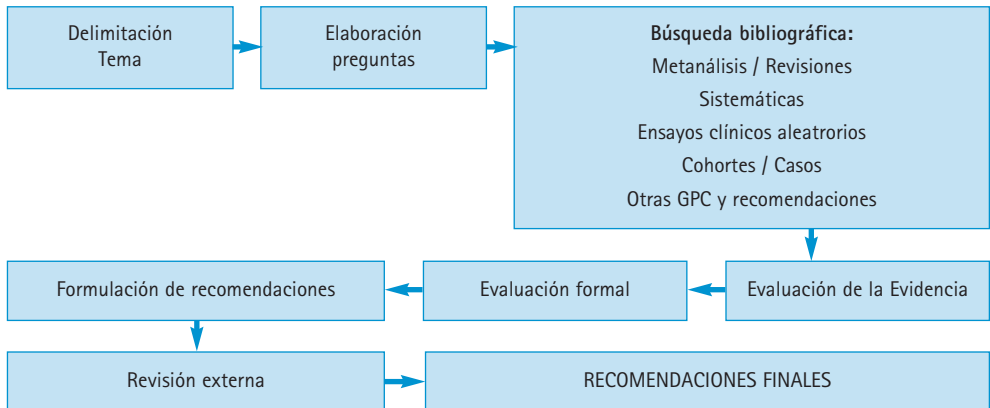
La clasificación de la evidencia y graduación de las recomendaciones se ha realizado utilizando el método SIGN para preguntas de tipo intervención y el método propuesto por el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford para los de diagnóstico<sup>11,13</sup> (Tablas 1 y 2).

Aquellos aspectos que los autores de la GPC hemos considerado necesario resaltar, bien porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente o porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, o ambos, se han indicado con el signo ✓ y reciben la consideración de opinión alcanzada mediante consenso del equipo redactor de la guía.

La GPC ha sido evaluada por revisores externos expertos tanto en el tema del RVU como en el área metodológica.

Está prevista una actualización de la guía cada 2-3 años, centrada en aquellos aspectos o preguntas concretas en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.



**Figura 1:** Fases en la elaboración de la GPC sobre RVU

### Actualización 2014

La metodología empleada ha sido la expuesta en el manual metodológico de Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud<sup>14</sup>.

Siguiendo el método de actualización citado, con el cierre de la revisión bibliográfica en junio de 2014, se han seleccionado algunas GPC de calidad mediante el instrumento AGREE:

GPC NICE 2007

GPC AUA sobre RVU 2010

GPC AENP sobre ITU 2011

GPC AAP sobre ITU 2011

Además, aun cuando no se han aplicado el instrumento AGREE, se ha revisado TAMBIÉN la GPC de la EUA de 2012 y la actualización de la GPC NICE sobre ITU de 2013. El grupo elaborador de la actualización consideró que, dada la importancia del tema, debería al menos tenerlas en cuenta.





Tabla AGREE de las GPC de la actualización

Instrumento AGREE	NICE ITU 2007	AUA RVU 2010	AENP ITU 2011	AAP ITU 2011
Área 1. Alcance y Objetivo	100%	75%	91%	86%
Área 2. Participación de implicados	67%	31%	74%	50%
Área 3. Rigor en la elaboración	87%	45%	80%	70%
Área 4. Claridad y Presentación	83%	75%	81%	97%
Área 5. Aplicabilidad	78%	25%	39%	31%
Área 6. Independencia Editorial	96%	63%	78%	96%

## 1.5 Ambito de aplicación

Las recomendaciones efectuadas en esta GPC van dirigidas al tratamiento de pacientes entre 0 y 18 años de edad que presentan un RVU primario, ya sea unilateral o bilateral, asociado o no a una lesión renal o NR y atendidos en el ámbito de atención primaria, en servicios de pediatría, unidades de nefrología pediátrica, servicios de cirugía pediátrica y servicios de urología pediátrica.

Quedan excluidos todos aquellos pacientes que presentan un RVU asociado o secundario a cualquier tipo de patología nefro-urológica como: hidronefrosis o ureterohidronefrosis obstructivas, displasia renal multiquistica, duplicidad pieloureteral, ureterocele, agenesia renal unilateral, válvulas de uretra posterior, vejiga neurógena de cualquier etiología y extrofia vesical.

## 1.6 Niveles de evidencia

Se ha utilizado los recomendados por SIGN para estudios de intervención y los de Oxford para estudios de diagnóstico<sup>11,13</sup> Tablas 1 y 2.



**Tabla 1.** Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención<sup>11</sup>.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran coherencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
✓	Consenso del equipo redactor.



**Tabla 2.** Niveles de evidencia y grados de recomendación de Oxford para estudios de diagnóstico<sup>13</sup>.

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
1a	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1.
1b	Estudios de nivel 1.
2	Estudios de nivel 2. Revisión sistemática de nivel 2.
3	Estudios de nivel 3. Revisión sistemática de nivel 3.
4	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida. Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). Comparación no enmascarada. Estudios de casos y controles.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Recomendación	Evidencia
A	1a o 1b
B	2
C	3
D	4



## 1.7 Utilización de la guía

Este documento es una actualización de la guía original publicada en el año 2008.

Para simplificar su lectura, al inicio de cada capítulo se presentan las nuevas evidencias revisadas y se señala si existe algún cambio importante (modificada, modificada parcialmente o sin cambios) respecto a las recomendaciones previas.

Cuando se repite la misma evidencia se ha optado por citar la versión previa de la GPC excepto en aquellos casos en los que, según los autores, la cita del estudio original facilita la comprensión del texto. Los lectores observarán que en muchas cuestiones la redacción permanece sin cambios.

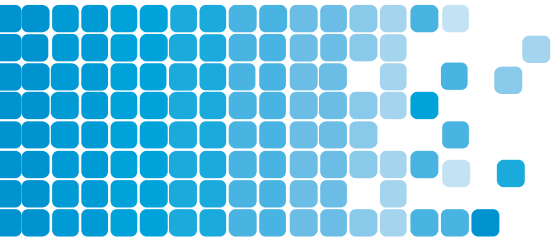
Al final de cada capítulo se resume de forma breve la evidencia y se formulan las recomendaciones, calificadas con su grado correspondiente. Las nuevas recomendaciones y las modificadas sustancialmente con respecto a la versión anterior de la guía, se señalan con una flecha.

Los estudios en los que se apoyan las recomendaciones están referenciados en el resumen de la evidencia.

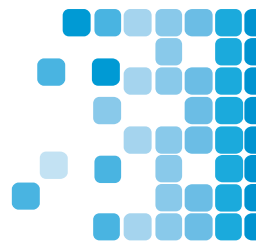
Al inicio de la GPC se presenta un listado de todas las recomendaciones clasificadas por apartados.

Existe una versión completa de la GPC con todos los anexos y algoritmos, una guía rápida para facilitar el acceso a la información y se ha añadido un documento de información para pacientes, familiares y cuidadores. Accesibles a través de la web de GuíaSalud, de la AENP y de la AEP.





## 2. CLASIFICACIÓN DEL RVU Y EPIDEMIOLOGÍA





## 2.1 Clasificación del reflujo vesicoureteral primario

Las clasificaciones del RVU se fundamentan en la estratificación de la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al ureter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. Por tanto son dependientes de la técnica diagnóstica utilizada.

Actualmente existen diferentes técnicas de imagen para el diagnóstico del RVU: La cistouretrografía miccional seriada (CUMS), la cistografía isotópica directa (CID) y la ecocistografía con contraste (EC).

La CUMS es la técnica de elección o *Gold Standard* para detectar y graduar el RVU. Esta técnica ofrece una excelente definición anatómica del tracto urinario; permite establecer con exactitud el grado de RVU y la presencia del reflujo intrarrenal. En el recién nacido y en el lactante, que no controlan la micción y vacían muy rápidamente la vejiga, se realiza una cistografía cíclica, que es más segura a la hora de diagnosticar el RVU en este grupo de pacientes<sup>15</sup>.

En base a los hallazgos de la CUMS se han propuesto diferentes clasificaciones para graduar el reflujo. Todas ellas se basan en la intensidad del RVU y la idea de que cuanto mayor es el grado de reflujo, más difícil es que se produzca la curación espontánea y mayor la probabilidad de que exista una NR<sup>16</sup>.

La clasificación más aceptada y la que va a ser utilizada en esta GPC es la establecida por el International Reflux Study Committee en el niño<sup>17</sup>. Según esta clasificación, se establecen cinco grados de reflujo (tabla 3). En general, se acepta que los RVU grado I y II son leves; el grado III es moderado, y los grados IV y V son graves (figura 2).

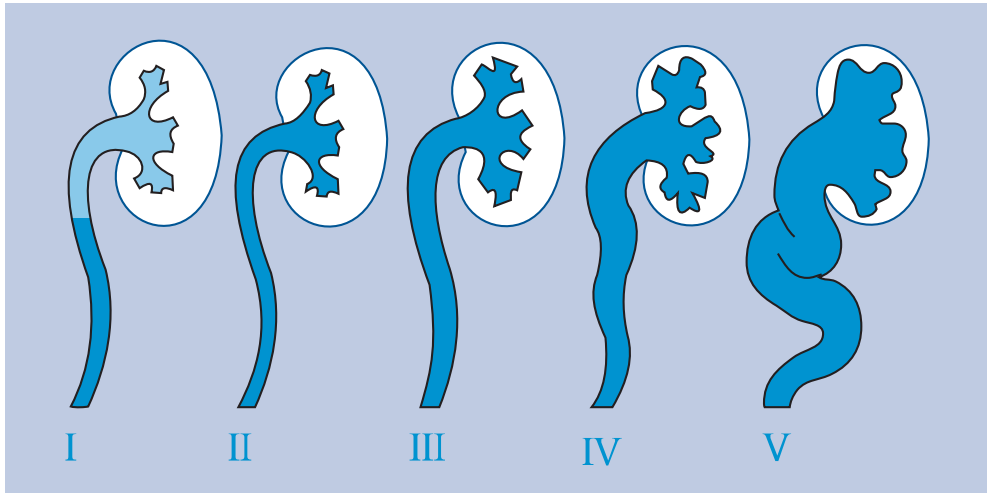
**Tabla 3.** Clasificación del RVU primario, según el International Reflux Study Committee.

Grados de reflujo:
I. El reflujo solo alcanza el uréter, sin dilatarlo.
II. El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos.
III. El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix.
IV. Moderada dilatación uretero-piello-caliciliar con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares.
V. Gran dilatación uretero-piello-caliciliar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología caliciliar normal y de la visualización de las impresiones papilares.





Figura 2. Grados de RVU según el International Reflux Study Committee.



## 2.2 Prevalencia

La verdadera prevalencia del RVU en la población pediátrica general sana es desconocida. Basándose en una revisión realizada hace ya bastantes años por Bailey, se ha aceptado, de forma tradicional, que oscila entre el 0,4% y el 1,8%<sup>18</sup>. Sin embargo, los datos de esta revisión son difíciles de interpretar, ya que han sido extraídos de estudios muy antiguos (1950-1970), en los que no se especifica con claridad cuáles son las características de los pacientes estudiados. Una revisión sistemática realizada por Sargent 2000<sup>19</sup> muestra que existen datos epidemiológicos que indican que la prevalencia del reflujo en los niños normales puede ser más elevada de lo estimado hasta ahora y que muchos de los casos evolucionan de forma asintomática sin desarrollar nunca una ITU.

Por otro lado, existen grupos de pacientes con alto riesgo de presentar un RVU, como son los pacientes con su primer episodio de ITU, los recién nacidos y lactantes diagnosticados prenatalmente de hidronefrosis, y los hijos de hermanos de pacientes con RVU<sup>4</sup>.

## 2.3 Factores genéticos

Se cree que el RVU primario es una condición determinada genéticamente.

Estudios epidemiológicos realizados en familias con RVU han demostrado que el 25%-50% de los hermanos y el 50%-66% de los hijos de pacientes con RVU también tienen reflujo<sup>20</sup>. En gemelos mo-



nocigotos la prevalencia del RVU es del 100% y en gemelos dicigotos, del 50%<sup>21</sup>. Basándose en estos datos, y aunque no se han identificado todavía modelos hereditarios específicos, se han sugerido diferentes formas de transmisión del RVU: autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo, o también un modelo de transmisión poligénico<sup>20</sup>.

Los diferentes fenotipos de las malformaciones nefrourológicas dependen del estado de la nefronogénesis en el momento en que se produce la alteración del programa genético. Así, por ejemplo, la agenesia renal resultaría de una falta completa de la inducción metanéfrica por la yema ureteral, y los diferentes grados de displasia renal asociada al RVU se originarían como consecuencia de la interrupción del proceso de ramificación ureteral<sup>22</sup>.

Estudios moleculares realizados en familias han identificado hasta 12 locus genómicos probablemente asociados al RVU (1p13, 3p12, 6p21, 10q26, etc.) sin que en ningún caso se haya podido demostrar con certeza dicha asociación<sup>23</sup>.

Otros estudios han identificado una deleción en 13q en varios niños afectados de RVU y consideran que las anomalías congénitas del tracto urinario y del riñón, como el RVU y la NR, están asociadas a los locus 13q12-22 y 13q33-34, que incluyen 33 genes<sup>24</sup>.

En 2007, van Eeder *et al.* estudiaron en cuatro familias holandesas la posible participación, en el origen del RVU primario no sindrómico, de doce genes considerados como candidatos por estar relacionados indirectamente con un origen anómalo de la yema ureteral o con la aparición de un reflujo sindrómico o con la aparición de anomalías del tracto urinario en modelos experimentales (GDNF, RET, SLIT2, SPRY1, PAX2, AGTR2, HLADRB1, UPK1A, VPK1B, UPK2, UPK3A, UPK3B) y algunos locus (1p13 y 20p13). Los autores no pudieron encontrar relación entre estos genes y locus y el RVU primario<sup>25</sup>.

Por otro lado, es posible que algunas variaciones genéticas influyan en la inflamación renal y en la generación de la fibrosis intersticial que se produce después de un cuadro de pielonefritis aguda (PNA). Algunos estudios en 2002 orientaban a que el genotipo DD del polimorfismo del gen codificador de la enzima convertidora de la angiotensina se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales en lactantes con RVU y PNA, pero otros estudios no han podido demostrar esta asociación<sup>26</sup>.

### Actualización 2014

En un metanálisis de 2012 se analizaron 10 estudios, con un total de 757 casos de RVU y 1066 controles, con el objetivo de buscar si existía una asociación entre polimorfismos del gen de la enzima convertidora de la angiotensina y el riesgo de presentar RVU, progresión del mismo o presencia de daño renal. No se encontró ninguna relación entre polimorfismos D en un alelo de tener riesgo de RVU, con respecto a los sujetos controles: OR 1,06 (IC95%: 0,83 a 1,36). Tampoco hubo diferencias con respecto a homocigotos DD: OR 1,2 (IC95%: 0,9 a 1,5). Tampoco encontraron diferencias en la progresión del RVU y el daño renal. Esto en cuanto a niños de origen caucásico o del este de Asia. Sin embargo, sí que



existía una diferencia significativa en niños turcos. En ellos se encontró una susceptibilidad de riesgo para RVU y daño renal asociado para polimorfismos de la enzima convertora de la angiotensina en DD y D en un alelo<sup>27</sup>.

En otro estudio, Van Eerder *et al.* 2012, analizan la probable asociación de varios genes candidatos involucrados en el desarrollo de la yema ureteral y que tendría relación con el RVU primario. Estudia una cohorte de 207 niños con RVU y 554 niños normales como control. Analiza 44 genes candidatos llegando a la conclusión de no hallar una evidencia concluyente de la asociación de variantes comunes en genes que están implicados en el desarrollo de la yema ureteral en pacientes con RVU primario o esencial<sup>28</sup>.

Así como el RVU asociado a diversos síndromes congénitos tiene diversas mutaciones en genes que son esenciales para el desarrollo del trato urinario, hasta el momento no se han encontrado alteraciones específicas en genes que pudieran tener relación con el RVU primario o esencial. En los estudios realizados en niños con RVU se han utilizado estos genes candidatos sin encontrar relaciones concluyentes.

Cuando se conozcan con mayor exactitud cuáles son las bases genéticas del RVU primario podremos probablemente disponer de pruebas genéticas de cribado para realizar un diagnóstico precoz más selectivo, conocer el riesgo de aquellos que van a desarrollar daño renal y por lo tanto especificar mejor el tratamiento y llevar a cabo un consejo genético más apropiado.

## 2.4 Prevalencia del reflujo en relación con la raza, el sexo y la edad

El RVU es más frecuente en los niños de raza blanca. Su incidencia en la raza negra, tras un episodio de ITU, es 10-20 veces menor<sup>19</sup> y de menor grado<sup>29</sup> que en la raza blanca. En los casos de RVU detectado gracias al diagnóstico prenatal de hidronefrosis, mientras que en la raza blanca la incidencia oscila entre un 10% y un 38%, en la raza negra es prácticamente nula<sup>30</sup>. No se conoce si estas diferencias se mantienen en los niños sanos sin ITU y sin hidronefrosis prenatal. En un estudio reciente realizado en población hispana, la incidencia era similar a la de raza blanca<sup>31</sup>. En Europa es similar a la de Estados Unidos, y en otras partes del mundo no está bien establecida<sup>19</sup>.

No hay acuerdo en la literatura respecto a la prevalencia del RVU en función del sexo. Ello se debe a que no existen estudios que hayan abordado el problema teniendo en cuenta que, después del primer año de vida, la prevalencia de la ITU es más alta en el sexo femenino. Como consecuencia, el RVU se diagnostica mucho más frecuentemente en las niñas que en los niños. Sin embargo, entre todos los pacientes con ITU, los niños tienen más probabilidad de tener RVU que las niñas, con una relación hombre:mujer de 2:1<sup>19</sup>.

La prevalencia del RVU es mayor cuando menor es el niño, y se resuelve de forma espontánea a lo largo del crecimiento a razón de 10%-15% por año. Aunque depende del grado, la mayoría de los reflujos



ceden entre los cinco y ocho años de edad. Ello se debe a la maduración del mecanismo valvular de la unión ureterovesical entre otros factores<sup>32</sup>.

En la raza negra, en la que, como hemos mencionado, la prevalencia es muy baja, no se producen cambios en cuanto a la misma durante los primeros 10 años de vida. A partir de esta edad desaparecen las diferencias de prevalencia entre la raza blanca y la negra<sup>33</sup>.

## 2.5 Prevalencia de daño renal-nefropatía del reflujo (NR) en niños con RVU

Bailey introdujo en 1973 el término *NR* para referirse a la presencia de cicatrices en el parénquima renal asociadas con ITU y RVU, marcando la diferencia de esta entidad con el resto de las pielonefritis crónicas y enfatizando que el RVU es un factor importante en la patogénesis de estas lesiones<sup>34</sup>. Desde entonces, este término sigue siendo utilizado, aunque en la actualidad engloba tanto las cicatrices secundarias a episodios de ITU como al daño renal congénito secundario a hipoplasia-displasia renal, esté o no presente un RVU.

La NR se ha asociado a complicaciones como la HTA, insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT) y complicaciones en el embarazo.

Las diferentes patologías que engloba este término, unido a los diferentes motivos diagnósticos, y a los diversos protocolos de estudio y manejo a lo largo de los años, pueden haber contribuido a las diferencias referidas en la literatura en relación a la prevalencia de la NR y de sus complicaciones.

### Actualización 2014

La prevalencia de daño renal en sujetos diagnosticados de RVU, se incrementa con la edad del diagnóstico, estimándose en el 10% de los recién nacidos pretérmino<sup>35</sup>; en el 26% de los niños menores de ocho años, en el 47% de los niños mayores de ocho años<sup>36</sup>, y en el 94% de los adultos<sup>37</sup>.

La ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU y de NR tanto en niños como en adultos. En pacientes diagnosticados de RVU tras ITU, se detecta NR en el 41%. Esta prevalencia varía en función del grado de reflujo, siendo mayor en los grados III-V que en los grados I-II (53% y 25%) respectivamente<sup>38</sup>.

Después de un episodio de PNA diagnosticado por la clínica y mediante DMSA en fase aguda, se estima una prevalencia de NR por paciente del 41,6% (rango 26,5%-49%) y por unidad renal del 37% (rango 16,7%-58,4%), teniendo mayor riesgo de NR los pacientes con RVU (OR 2,8)<sup>39</sup>.

El diagnóstico prenatal de hidronefrosis constituye en la actualidad otro de los motivos frecuentes de diagnóstico de RVU y, en este caso, se estima una incidencia de NR por paciente del 21,8% (rango 2%-



63%) y por unidad renal del 32,35 (rango 26%-42%). Y, de acuerdo al grado de RVU, se estima una prevalencia del 6,2% en RVU de grado I-III y del 47% en los grados IV-V<sup>40</sup>.

En el estudio familiar de hermanos, sintomáticos y asintomáticos, de niños con RVU se encuentra NR en el 22,8% de los hermanos<sup>40</sup>.

Por último, si la relacionamos con el sexo, en general la NR es más frecuente en las mujeres<sup>41</sup>. Sin embargo, en el primer año de vida es más frecuente en los varones<sup>42</sup>.

## 2.6 Prevalencia de IRC-IRT en niños con NR

De acuerdo a los datos de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA), la NR es la causa de entrada en programas de diálisis-trasplante del 20%-25% de los menores de 15 años y del 5% del total de todos los pacientes; mientras que en Estados Unidos lo es del 2% de los niños y del 5% del total de los pacientes.

Los datos publicados en el registro italiano que incluye a los pacientes menores de 20 años que presentaban valores de aclaramiento de creatinina (Ccr) inferior a 70 ml/m/1,73m<sup>2</sup> durante el periodo 1990-2000 refieren que el RVU (incluido el asociado a otras patologías urológicas, pero excluida la displasia-hipoplasia renal) representa el diagnóstico del 25,7% de los pacientes<sup>43</sup>.

### Actualización 2014

Los datos publicados por el Registro Europeo (ESPNA/ERA-EDTA) referidos al año 2011 informan que, la entrada en programa de diálisis-trasplante en la población menor de 15 años tuvo una incidencia global (incluyendo todas las causas) de 4,4 pacientes por millón de población para la edad relacionada (pmrap) siendo en España de 6,5 pmrap; y una prevalencia global de 26,1 pmarp siendo en España de 41,9 pmarp. Entre las causas del fallo renal, en cuya clasificación no figura el RVU como entidad aislada, el 39,4% (1,18 pmarp) corresponde a anomalías congénitas del riñón y vías urinarias<sup>44</sup>.

En España y según los datos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal del año 2012, entraron en programa de diálisis-trasplante 33 pacientes, de los cuales las anomalías estructurales fueron la causa del fallo renal en 12 (36,6%) y de ellos solo dos fueron debidos a RVU sin obstrucción. Según los datos acumulados de 1982 a 2012, de un total de 1.556 pacientes en programa de diálisis-trasplante, el RVU sin obstrucción fue la causa del fallo renal en 170 (10,9%)<sup>45</sup>.

Parece claro que los niños diagnosticados de RVU pueden presentar al diagnóstico o desarrollar posteriormente una NR que a su vez puede progresar. Sin embargo no existen datos fidedignos sobre la frecuencia de la IRC secundaria al daño renal adquirido, provocado por la ITU (nefropatía por reflujo



adquirida), o al daño renal congénito (nefropatía por reflujo congénita). Es necesario realizar estudios prospectivos observacionales bien diseñados que valoren a largo plazo qué niños con NR ya sea congénita, ya adquirida, desarrollarán con el tiempo una IRC y cuáles son los factores específicos que condicionan dicha evolución.

## 2.7 Prevalencia de HTA en niños con NR

Todos los autores reconocen una estrecha relación entre la NR y la HTA, considerando que la presencia de cicatrices renales incrementa el riesgo de desarrollarla. También coinciden en estimar que la HTA afecta al 10% de los niños con NR; aunque, dependiendo de los estudios, la prevalencia varía entre el 0% y el 38%.

En un estudio que incluyó a 146 pacientes diagnosticados de RVU primario, asociado o no a cicatrices renales, excluidos los niños con displasia-hipoplasia renal, con una edad media en el momento del diagnóstico de cinco años y un tiempo medio de seguimiento de 9,6 años, no se detectó ningún caso de HTA<sup>46</sup>.

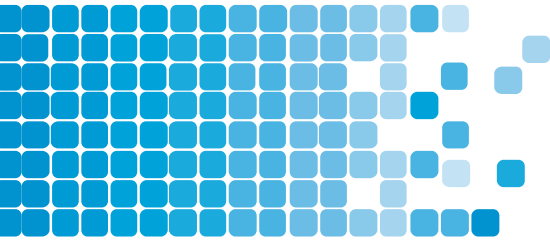
Por el contrario, en otro estudio que incluyó un grupo de 100 niños normotensos diagnosticados de NR y que fueron seguidos durante 15 años, se detectó HTA en 18 pacientes (0 de 100 al inicio; 3 de 85 a los 5 años; 9 de 59 a los 10 años, y 5 de 55 a los 15 años, además de un paciente que falleció por encefalopatía hipertensiva)<sup>47</sup>. Por último, otro estudio que incluía a 30 niños con antecedentes de ITU y al menos una cicatriz focal unilateral, con una edad media de seis años y seguidos durante 27 años, detectó HTA en siete pacientes (23%)<sup>48</sup>.

La diferencia de la prevalencia de HTA en los diferentes estudios puede ser el reflejo de los diferentes criterios de inclusión o bien de diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes.

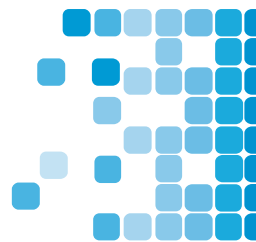
### Actualización 2014

Un estudio que incluye 240 pacientes diagnosticados de RVU con edad media de 7,1 años (rango de 1 a 19 años), seguidos durante 2 años, tenía como objetivo examinar la gravedad del RVU, la frecuencia y gravedad de la NR y la frecuencia de HTA mediante la toma de PA casual y con MAPA. Al inicio del estudio se detectó HTA en 13 pacientes (5,4 %), todos con NR, no detectándose HTA en ningún paciente sin NR. Al final del seguimiento se detectó HTA en otros 17 pacientes (n=30; 12,5%). En el subgrupo de pacientes con NR se observó un incremento de la prevalencia de HTA con la edad, con el tiempo de seguimiento (11,3% al inicio y 26% a los 2 años) y con la gravedad de la NR. Además se señala que la toma de PA mediante MAPA mejora la precisión del diagnóstico<sup>49</sup>.





### 3. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO







### 3.1 Tipos de RVU primario: diferencias en la patogenia y en sus complicaciones a largo plazo

#### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Existen diferencias pronósticas entre el RVU diagnosticado tras la primera manifestación de ITU o tras un diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria?

#### Actualización 2014

##### Sin cambio en la recomendación

Tras la introducción del control sistemático de las anomalías fetales por ecografía prenatal seriada, se ha constatado de forma repetida en la literatura que el RVU primario puede tener un origen congénito.

El reflujo congénito afecta preferentemente al sexo masculino, es bilateral y grave en la mayoría de los casos, cursa de forma latente sin producir sintomatología y cesa espontáneamente en los primeros meses de la vida. En 1/3 de estos pacientes existe una lesión renal displásica asociada al RVU, no relacionada con la ITU e indicativa de un desarrollo metanéfrico anómalo.

Por el contrario, el RVU primario diagnosticado tras la primera manifestación de una ITU es normalmente leve o moderado, afecta preferentemente a las niñas mayores de dos años y desarrolla una lesión renal segmentaria cicatricial no displásica<sup>4,5</sup>.

Se considera que la NR es una causa poco frecuente de IRC o HTA, al menos en los países desarrollados. Los pocos casos que desarrollan estas complicaciones se corresponden con los pacientes que presentan una NR congénita bilateral y no con las formas adquiridas<sup>43,50-53</sup>.

No se dispone de estudios observacionales bien diseñados que comparen de forma adecuada los dos tipos de reflujo mencionados. Sin embargo, debemos hacer referencia a tres estudios.

El primero de ellos se corresponde con una serie de casos<sup>54</sup>, donde se revisaron los hallazgos histológicos de 36 pacientes con RVU primario grave que, por presentar un riñón atrófico, fueron sometidos a una nefrectomía unilateral. Los resultados obtenidos muestran que desde el punto de vista histológico no todas las lesiones incluidas dentro del término *NR* tienen la misma etiopatogenia. La displasia es una malformación congénita más frecuente en los pacientes de menor edad y en los varones. Las cicatrices son adquiridas y guardan relación con la ITU. Las cicatrices adquiridas se asociaban en la mayoría de los casos de ambos sexos a la displasia, indicando la contribución adicional de la ITU a la progresión de la lesión renal.

En el otro estudio se analizaron retrospectivamente una serie de pacientes diagnosticados de RVU primario<sup>55</sup>. Se observó mediante DMSA que las lesiones indicativas de NR congénita representaban una causa importante del daño renal no solo en los pacientes diagnosticados prenatalmente, sino



también en aquellos que habían sido diagnosticados tras una ITU. En el grupo prenatal no se detectaron lesiones cicatriciales adquiridas mientras que en el grupo diagnosticado tras una ITU, la frecuencia de dichas lesiones iba aumentando con la edad, lo que estaba en relación con episodios de PNA previos. A diferencia de otros estudios, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de las lesiones congénitas entre sexo masculino y sexo femenino en ninguno de los dos grupos ( $p = 0,05$ ). Es posible que la ausencia de dichas diferencias se deba a que los niños incluidos en el grupo diagnosticado tras una ITU se hubieran escapado al diagnóstico prenatal.

Por último, hemos considerado válido un estudio de cohortes retrospectivo<sup>56</sup> en el que se valoró la evolución de 735 pacientes diagnosticados de RVU primario, con un tiempo medio de seguimiento de seis años y tres meses. Los autores observaron que en el sexo masculino, el diagnóstico del reflujo era más precoz y que la gravedad del mismo y de las lesiones renales eran de mayor grado. Al final del seguimiento había 21 casos con IRC, que ocurrió en los pacientes con lesión renal bilateral y grave. Aunque los varones tenían mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, las diferencias no eran significativas ( $p = 0,44$ ). La HTA se produjo en 20 pacientes sin que tampoco hubiera diferencias significativas entre ambos sexos ( $p = 0,15$ ). Como limitaciones del estudio, hay que indicar que de estos pacientes no se conoce con exactitud qué lesiones renales tenían un origen congénito y cuáles eran adquiridas, y que el número de pacientes con complicaciones y el tiempo de seguimiento fueron reducidos. Es probable que estas limitaciones hayan podido enmascarar las diferencias entre ambos sexos. Tampoco permiten ver con claridad las diferencias entre las lesiones congénitas y las adquiridas en cuanto a las complicaciones que pueden originar a largo plazo.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El RVU primario diagnosticado prenatalmente es un reflujo congénito, la mayoría de las veces grave, detectado más precozmente, y que incide preferentemente en el sexo masculino. Por el contrario, el RVU primario diagnosticado tras una ITU suele ser menos grave, se diagnostica más tardíamente e incide preferentemente en el sexo femenino <sup>54</sup> .	3
---	---

El RVU primario diagnosticado prenatalmente se asocia en 1/3 de los casos a una displasia indicativa de un mal desarrollo renal durante la vida intrauterina. Por el contrario, el RVU primario diagnosticado tras una ITU se asocia hasta en el 5-15% de los casos a una lesión segmentaria no displásica secundaria a la ITU <sup>54</sup> .	3
--	---

No existen estudios que evalúen, a largo plazo y de forma adecuada, las diferencias y su importancia entre los dos tipos de RVU en cuanto a la aparición de complicaciones (HTA e IRC).	
---	--



**RECOMENDACIÓN**

Los pacientes con RVU primario congénito y sospecha de displasia renal asociada deben recibir estricta vigilancia, ya que parecen presentar más complicaciones a largo plazo.



### 3.2 Pacientes con RVU primario y disfunción vesical

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿La disfunción vesical es un factor favorecedor de RVU?

**Actualización 2014**

1 GPC<sup>57</sup>

1 ECA<sup>58</sup>

1 Casos y controles<sup>59</sup>

**Cambio en la recomendación**

En el RVU primario del niño se han descrito otros factores, como por ejemplo alteraciones en la función de la vejiga, que, asociadas o no a la anomalía anatómica de la unión ureterovesical, podrían tener un papel importante en su etiopatogenia. En los lactantes más pequeños esta disfunción vesical puede estar ya presente en el momento del nacimiento y se caracteriza por una obstrucción a la salida de la vejiga con aumento de la presión intravesical, indicativa de una disfunción del sistema detrusor-esfinteriano, que según algunos autores tiene un carácter madurativo y está genéticamente determinada. Dicha obstrucción, actuando durante la embriogénesis, favorecería la aparición del RVU y de las lesiones displásicas. En los niños mayores se han descrito también cuadros de vejiga inestable y disineria detrusor-esfinteriana que, si no están presentes desde el principio, pueden ser adquiridos y aprendidos a la edad en la que se consigue la continencia de esfínteres. Se ha descrito que la disfunción vesical puede mejorar o desaparecer espontáneamente, aunque en ocasiones puede requerir un tratamiento adicional.

Sin embargo, la relación entre el RVU y la disfunción vesical es difícil de analizar ya que la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes en cuanto a las características del reflujo y al tipo de tratamiento seguido (medidas higiénico-dietéticas, profilaxis antibiótica, anticolinérgicos, etc.)<sup>60-62</sup>.



### 3.2.1 Lactantes

No existen estudios observacionales de cohortes bien diseñados al respecto. Hay que destacar dos estudios recientes sobre series de casos (en uno se estudiaron 11 lactantes y en el otro 37) en los que el RVU primario grave del lactante se asociaba a una disfunción vesical con modelos diferentes según el sexo, considerándose dicha disfunción un factor asociado al defecto congénito en el mecanismo valvular de la unión ureterovesical. En los varones predominaba un modelo caracterizado por una vejiga hipercontráctil, de baja capacidad y con altas presiones del detrusor durante la micción. En las mujeres, por el contrario, la vejiga es de gran capacidad, con una presión del detrusor durante la micción normal y aparición precoz del RVU durante la fase de llenado sin cambios en la presión intravesical<sup>63,64</sup>.

Otros estudios han señalado que el modelo de disfunción vesical de estos pacientes cambia con el tiempo, haciéndose similar al encontrado más frecuentemente en los niños mayores con RVU<sup>65</sup>, o tiene un carácter transitorio, desapareciendo en el seguimiento<sup>66</sup>. Las alteraciones urodinámicas descritas en estos pacientes, y posiblemente las variaciones normales de la maduración del mecanismo miccional, pueden ser factores que contribuyen de forma importante a la iniciación y perpetuación del RVU y de la NR<sup>65-68</sup>. Su resolución espontánea tan elevada se explicaría por el carácter transitorio de dicha disfunción<sup>66</sup>.

En un estudio publicado por Sillen *et al*, se demuestra como el tratamiento con sondaje intermitente, aunque disminuye el número de ITU durante el seguimiento, no mejora el porcentaje de reflujo que ceden espontáneamente en lactantes con RVU congénito grave (grado V) con una disfunción vesical caracterizada por un aumento de la capacidad vesical y del residuo postmiccional<sup>69</sup>.

### 3.2.2 Niños mayores

Aunque los estudios que describen la asociación entre el RVU y la disfunción vesical en los niños mayores son numerosos, no hemos encontrado ninguno que demuestre con un grado suficiente de evidencia que la disfunción vesical sea un factor favorecedor del reflujo, ni que reduzca la probabilidad de curación espontánea del mismo. Ello se debe a que en la mayoría de los estudios estos pacientes son tratados con anticolinérgicos, sin que se pueda valorar la historia natural del reflujo ni el efecto de la disfunción sobre el inicio y la evolución del mismo.

En un estudio retrospectivo de cohortes sobre 214 pacientes (179 niñas y 35 niños) diagnosticados de ITU y RVU primario no se encontró ningún efecto de la disfunción vesical no tratada, sobre la curación espontánea del reflujo. Aunque es el único estudio encontrado que permite observar la historia natural del reflujo y de la disfunción vesical, su nivel de calidad es mínimo. La definición de la disfunción vesical se basaba en datos clínicos y no urodinámicos y la exposición de los resultados es confusa<sup>70</sup>.



En otro estudio retrospectivo se valoraron 19 casos de ITU y RVU en los que se asociaba una disfunción vesical diagnosticada mediante la puntuación alcanzada en un "baremo sobre los síntomas presentados por los pacientes". Todos los pacientes eran mujeres y la edad media en el momento del diagnóstico era de 6,7 años. Todas recibieron tratamiento profiláctico y fueron sometidas a un programa de modificación del comportamiento de vaciamiento vesical e intestinal. Ninguna recibió tratamiento anticolinérgico. Tras dos años de seguimiento, en las 11 pacientes en las que se resolvió el reflujo de forma espontánea se observó una mejoría significativa en la puntuación del baremo ( $p = 0,01$ ), mientras que en los casos en que persistió el reflujo (ocho casos) la mejoría era no significativa ( $p = 0,18$ ). Por otro lado, había una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto al desarrollo de ITU durante el seguimiento. Los autores relacionan las diferencias con el incumplimiento del programa de comportamiento en el grupo donde el reflujo persistió. Se trata de un estudio que permite valorar la evolución del RVU asociado a una disfunción vesical sin que los pacientes reciban tratamiento farmacológico; pero incluye muy pocos casos, no todos de RVU primario y con diagnósticos de disfunción vesical que no se basan en un estudio urodinámico. Por otro lado, todas las pacientes reciben un tratamiento no farmacológico (programa de modificación)<sup>71</sup>.

En otro estudio se valoró la relación entre la ITU, el RVU y el síndrome de vaciamiento disfuncional. Se comparó una cohorte de niños de edad escolar que habían sido diagnosticados de ITU antes de los dos años con otra cohorte de niños de iguales características clínicas valorados en un servicio de urgencias por presentar un síndrome febril con urocultivo negativo. El diagnóstico del síndrome de vaciamiento disfuncional se basó en un cuestionario cuya calidad había sido validada previamente<sup>72</sup>.

Los autores llegan a la conclusión que el síndrome de vaciamiento disfuncional es común en la población pediátrica general, pero que ni la ITU ni el RVU diagnosticados antes de los dos años están asociados a dicho síndrome en la edad escolar. Aunque se trata de un estudio bien diseñado y con una valoración estadística correcta, el hecho de que el síndrome de vaciamiento disfuncional no esté basado en la urodinamia lo hace poco valorable<sup>72</sup>.

### Actualización 2014

La GPC de la AUA sobre RVU señala que la disfunción vesical e intestinal afecta a aspectos importantes en el manejo y evolución del RVU, como aparición de ITUs, resolución espontánea del RVU y eficacia del tratamiento quirúrgico. La tasa de resolución del RVU, 24 meses después del diagnóstico, es menor en niños con disfunción vesical e intestinal (31%) que en aquellos sin esta disfunción (61%). Sin embargo hay pocos datos acerca del impacto que tiene el tratamiento de la disfunción vesical e intestinal en la evolución del RVU. En la guía se recomienda que si existe una evidencia clínica de disfunción vesical e intestinal, está indicado iniciar tratamiento de las mismas, preferiblemente antes de realizar intervenciones quirúrgicas para resolver el RVU. No existen datos suficientes para recomendar un tratamiento específico para la disfunción vesical e intestinal. Las opciones



terapéuticas serían: terapia conductual, biofeedback, tratamiento anticolinérgico, alfabloqueantes y tratamiento del estreñimiento<sup>57</sup>.

En el Swedish Reflux Trial, Sillen et al, concluyen que 1/3 de los niños con RVU grados III-IV presentan disfunción del tracto urinario inferior después de alcanzar la continencia, principalmente problemas en la fase de vaciado. Encuentran que la resolución del RVU es menor en niños con disfunción del tracto urinario inferior comparada con aquellos pacientes con función normal del tracto urinario inferior (22 % frente a 56%,  $p=0.002$ ). No encuentran diferencias en la tasa de resolución del RVU entre aquellos con vejiga hiperactiva aislada y los que tienen una función vesical normal. Por lo tanto, la baja tasa de resolución del RVU en niños con disfunción del tracto urinario inferior se atribuye a aquellos con problemas en la fase de vaciado<sup>59</sup>.

Kajbafzadeh et al, realizan un ensayo clínico con 62 niños con RVU y disfunción primaria de cuello vesical demostrada mediante estudio urodinámico. Los niños son randomizados en dos grupos: un grupo en el que se administró placebo y otro un alfabloqueante (prazosina). Se observó un 40% de disminución del grado de RVU en el grupo tratamiento comparado con un 11% en el grupo placebo a los 6 meses de seguimiento ( $p=0,016$ ) y un 60% de disminución en el grupo tratamiento comparado con un 17% en el grupo placebo a los 12 meses ( $p=0,002$ ). Los pacientes del grupo tratamiento experimentaron una disminución significativa del RVU antes y después del tratamiento, a los 6 y 12 meses de seguimiento<sup>58</sup>.

El grupo elaborador de la GPC, considera que aunque no hay estudios de un buen nivel de evidencia, hay coincidencia en los diversos trabajos en que la disfunción vesical es un factor a tener en cuenta cuando tratemos niños con RVU.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El RVU primario del lactante se puede asociar con frecuencia a una disfunción vesical que presenta características diferentes según el sexo <sup>63,64</sup> .	3
La presión del detrusor durante la micción detectada en un estudio urodinámico es más elevada en lactantes con RVU primario de ambos sexos frente a los que no lo tienen <sup>66</sup> .	3
La disfunción vesical asociada al RVU primario del lactante tiene un carácter transitorio. A pesar de ello, puede ser un factor contribuyente a la iniciación y perpetuación del RVU y de la NR <sup>63,66</sup> .	3
En los lactantes con capacidad vesical y residuo postmiccional elevados, el tratamiento con sondaje intermitente no mejora la curación espontánea del RVU <sup>69</sup> .	3





Aunque el RVU primario del niño mayor ya continente (la mayoría del sexo femenino) se puede asociar con frecuencia a una inestabilidad del detrusor con aumento de la presión intravesical durante el llenado o a una descoordinación detrusor-esfinteriana durante la micción, por los datos existentes en la literatura no se puede conocer con certeza la relación existente entre los dos procesos<sup>70-72</sup>.

3

La resolución espontánea del RVU es menor en niños con disfunción vesical e intestinal o con disfunción del tracto urinario inferior por alteraciones en la fase de vaciado<sup>57,59</sup>.

2-

### RECOMENDACIONES

2014

En el niño con RVU primario no es necesario investigar la existencia de una disfunción vesical por medios invasivos, de forma rutinaria.

D

2014

En el niño con RVU primario, se debe indagar sobre la existencia de síntomas clínicos que puedan orientar a un posible diagnóstico de disfunción vesical.

D

## 3.3 Detección de daño renal en el paciente con RVU

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Qué método permite detectar mejor el daño renal en el paciente con RVU?

#### Actualización 2014

#### 1 estudio de casos<sup>73</sup>

#### Sin cambios en la recomendación

El diagnóstico de nefropatía de reflujo así como su gravedad se establece mediante la realización de estudios de imagen: ecografía renal, urografía intravenosa (UIV) o gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc <sup>99m</sup> (DMSA).

En las imágenes obtenidas mediante UIV, una cicatriz es definida por la presencia de una contracción localizada del parénquima renal con deformidad de los cálices adyacentes. Diferentes autores han sugerido distintas formas para su clasificación. Smellie *et al.* clasifica las cicatrices renales en cuatro





grados, sin que representen diferentes fases de progresión de la enfermedad, pudiendo aparecer nuevas cicatrices; pero no se ha descrito la progresión de formas focales a formas generalizadas<sup>36,74</sup>.

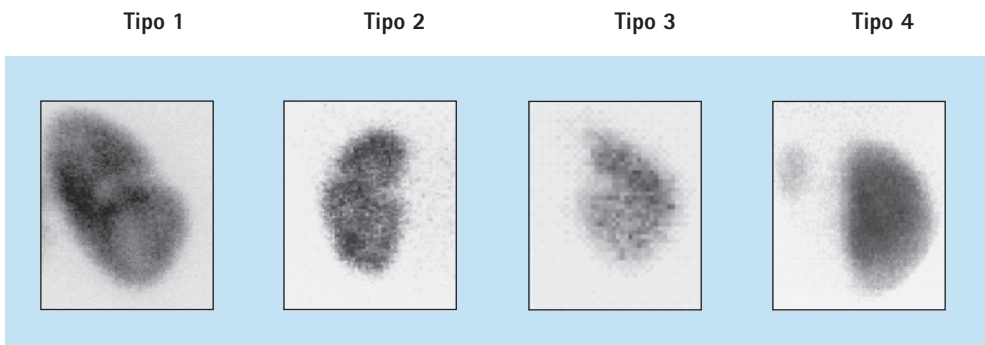
En las imágenes obtenidas mediante gammagrafía renal con <sup>99m</sup>Tc DMSA, la NR es definida como la presencia de cicatrices o la contracción global del riñón, considerando una cicatriz renal al defecto en el contorno renal con reducida captación del radiofármaco. Diferentes autores utilizan distintas clasificaciones de la NR. Aquí expondremos la publicada en 1983, que clasifica la NR en cuatro tipos, equivalentes a los referidos en la UIV<sup>75</sup>. Tabla 4 y Figura 3.

En las imágenes obtenidas por ecografía renal no están bien establecidos los criterios de cicatriz renal, aunque generalmente se define la presencia de cicatriz como un área de adelgazamiento de la cortical, asociada o no a depresión del contorno renal.

**Tabla 4:** Clasificación de las cicatrices renales según Goldraich<sup>75</sup>.

Tipo 1	No más de dos áreas de cicatriz.
Tipo 2	Más de dos áreas de cicatriz con áreas de parénquima normal entre ellas.
Tipo 3	Daño generalizado de la totalidad del riñón, similar a la nefropatía obstructiva, ej: contracción global del riñón con o sin cicatrices en su contorno.
Tipo 4	Estadio final, riñones muy reducidos con poca o ninguna captación del radiofármaco, ej: menos del 10% de la función renal total.

**Figura 3:** Clasificación de las cicatrices renales según Goldraich<sup>75</sup>.



La UIV ha sido la prueba *Gold Standard* para la detección de cicatrices renales; pero, actualmente, con la introducción por Lin del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc DMSA en 1974, la utilización de la gammagrafía renal con <sup>99m</sup>Tc DMSA se ha convertido en la técnica más frecuentemente utilizada para el diagnóstico de cicatrices renales.



En un estudio realizado por Özen no encuentra diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad entre la UIV y DMSA para detectar cicatrices renales<sup>76</sup>. El estudio de Shanon *et al.*, que compara los resultados diagnósticos de ECO, UIV y DMSA, encuentra que la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía con DMSA respecto a la UIV es de 92% y 100%, respectivamente; pero, cuando utiliza como *Gold Standard* los resultados de las tres pruebas, la gammagrafía es la que presenta mayor sensibilidad y especificidad: el 94% y 100%, respectivamente<sup>77</sup>. Semejantes resultados son obtenidos en el estudio de Smellie *et al.*, que obtiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100% para la gammagrafía con respecto a la UIV<sup>78</sup>.

Sin embargo, es el estudio prospectivo de Goldraich *et al.* el que expresa la importancia del momento en que se realiza cada técnica, poniendo de manifiesto que la gammagrafía detecta más precozmente las cicatrices renales, mientras que es necesario que pase más tiempo para que estas cicatrices puedan ser visualizadas por medio de UIV<sup>79</sup>.

En cuanto a la utilidad de la ecografía renal, Roebuck *et al.* realizan una revisión sistemática de la literatura, en la que, estableciendo previamente unos criterios para que pudieran ser homogéneos y comparables, incluyen 10 estudios con un total de 2.995 pacientes<sup>80</sup>. Utilizando DMSA (o una combinación de DMSA y UIV) como *Gold Standard*, la sensibilidad de la ecografía para detectar cicatrices fue de 37%-100% y la especificidad del 65%-99%.

#### Actualización 2014

En los últimos años la uro-resonancia (MRU) está emergiendo como técnica de imagen para el diagnóstico de patologías nefro-urológicas, entre ellas, para el diagnóstico de cicatrices renales. El estudio de Cerwinka *et al.* 2013 compara la MRU con la DMSA en el diagnóstico de cicatrices renales en niños con RVU. Para ello realizaron ambas técnicas (2 a 40 meses después de un episodio de PNA) en 25 niños con RVU y antecedentes de al menos un episodio de PNA. Los resultados pusieron de manifiesto que aunque ambas técnicas son similares en su capacidad para detectar cicatrices renales, la MRU presentó mayor acuerdo interobservador y fué la técnica que decidió el diagnóstico correcto en los casos dudosos, proponiéndola como la técnica de elección o "*Gold Stándar*" para el diagnóstico de cicatrices renales.

No obstante y además de presentar otras ventajas como la de evitar el uso de radiaciones ionizantes, el escaso número de pacientes estudiados, sus costes, la necesidad de sedación de los pacientes y su poca disponibilidad actual en la práctica clínica habitual, hacen que esta técnica no pueda ser todavía recomendada como técnica de imagen rutinaria en el diagnóstico de cicatrices renales<sup>73</sup>.



#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La ecografía renal es una prueba poco sensible para la detección de cicatrices renales<sup>80</sup>. 2a

La UIV y la DMSA muestran una sensibilidad y especificidad similares para detectar cicatrices renales<sup>76</sup>. 1b

La DMSA es la prueba que detecta las cicatrices renales de forma más precoz<sup>77-79</sup>. 1b

La uroresonancia tiene la misma capacidad para detectar cicatrices renales que la DMSA<sup>73</sup>. 3

#### RECOMENDACIÓN

Se recomienda la realización de gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc<sup>99m</sup> (DMSA) para el diagnóstico de cicatrices renales. A

### 3.4 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por niveles plasmáticos de renina

#### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Se puede predecir la evolución a HTA en el paciente con RVU y NR (lesiones morfológicas), conociendo los niveles plasmáticos de renina?

#### Actualización 2014

#### Sin cambio en la recomendación

El hallazgo frecuente de niveles elevados de renina plasmática, así como la ausencia de descenso de estos niveles con la edad, como ocurre en los sujetos normales, ha llevado a implicar el eje renina-angiotensina en la génesis de la HTA en los pacientes con NR.

Sin embargo, no se han encontrado en la literatura estudios que analicen si los niveles de renina plasmática predicen el desarrollo de HTA.



Existe un estudio de cohorte y observacional, realizado en 100 pacientes diagnosticados de NR y con cifras de tensión normales que fueron seguidos durante 15 años y evaluados a los 5, 10 y 15 años mediante la toma de la PA y la determinación de renina plasmática. Desarrollaron HTA 18 pacientes pero no encontraron una correlación significativa entre los valores de PA y los valores de renina plasmática en los periodos analizados. Por tanto, los niveles de renina no parecen ser un buen marcador pronóstico precoz para la aparición de esta complicación<sup>47</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

No se ha evidenciado una correlación entre los niveles de renina plasmática y valores de PA<sup>47</sup>.

3

#### RECOMENDACIÓN

No se recomienda el uso sistemático de los niveles de renina plasmática como marcador pronóstico de HTA en niños con RVU y NR.

✓

### 3.5 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

#### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Se puede predecir la evolución a HTA, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de parámetros alterados en el registro de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)?

#### Actualización 2014

1 estudio cohortes<sup>81</sup>

Sin cambio en la recomendación

Estudios transversales realizados en niños con NR, que utilizan el registro de los valores de presión arterial mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), han puesto de manifiesto diferencias significativas en diferentes parámetros, en especial la elevación de los valores de TAM sistólica y sistólica nocturna, en aquellos niños con NR grave; pero no existen estudios longitudinales que evalúen el valor predictivo de la misma<sup>82-85</sup>.



**Actualización 2014**

Un estudio analiza el valor de la MAPA para identificar el riesgo de HTA en niños con RVU. Incluye 76 pacientes diagnosticados de RVU de los cuales 48 tenían NR. La MAPA puso de manifiesto diferencias significativas en los siguientes parámetros: Presión arterial sistólica de día, noche y de 24 horas, así como en la presión arterial media de día y de 24 horas. Estaban más elevados en los niños con NR que en los que no tenían. Además también encontraron una diferencia mayor en los mismos parámetros cuando comparaban NR moderada y grave, siendo más elevada en estos últimos. No se encontraron diferencias significativas por grado de RVU. La muestra es pequeña y solo niños por encima de los 5 años. No se evalúa el valor predictivo, por lo que no hay cambio en las recomendaciones<sup>81</sup>.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

Los resultados del MAPA realizado a niños con nefropatía del RVU y presión arterial casual normal, en estudios trasversales, muestran cambios en distintos parámetros<sup>82-85</sup>. 2

No se han encontrado estudios que evalúen la utilidad de la realización de MAPA como factor pronóstico para el desarrollo de HTA.

**RECOMENDACIÓN**

No se recomienda el uso sistemático de la MAPA en niños con RVU y NR, ya que su valor pronóstico no está claramente demostrado. ✓

**3.6 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la presencia de microalbuminuria**

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿Se puede predecir la evolución a HTA, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?

**Actualización 2014**

**Sin cambio en la recomendación**

La presencia de microalbuminuria es un indicador de daño renal, y se considera la manifestación clínica más precoz de la hipertrofia glomerular y de la glomerulosclerosis segmentaria y focal detectadas en niños con NR<sup>86</sup>.

Un estudio longitudinal compara la eficacia de diversos marcadores para detectar los estadios previos a la presencia de daño renal. Fue realizado en 28 pacientes diagnosticados de NR y 70 niños control. Durante un tiempo medio de seguimiento de 10 años realizaron una gammagrafía renal con  $Tc^{99-m}$  DMSA y determinaciones en orina de microalbuminuria, N acetyl  $\beta$  D glucosaminidasa (NAG),  $\alpha$ -1 microglobulina y  $\beta$ -2 microglobulina cada dos-tres años.

El análisis de los resultados obtenidos, practicado para valorar la relación entre la progresión de los cambios detectados en la DMSA y los diferentes parámetros urinarios, muestra que siete de los 24 pacientes con captación total de DMSA normal al inicio del estudio presentaron durante el seguimiento un progresivo descenso de captación de DMSA y los siete mostraron elevación de los valores urinarios de  $\alpha$ -1 microglobulina; dos pacientes de los 17 restantes que mantenían captación total normal mostraron aumento de los valores urinarios de  $\alpha$ -1 microglobulina y una DMSA posterior puso de manifiesto un descenso de la captación total; por el contrario, ninguno de los 14 niños con valores urinarios de  $\alpha$ -1 microglobulina normales mostraron cambios en la captación de DMSA en su evolución. El análisis muestra también que la determinación de  $\alpha$ -1 microglobulina tiene un 78% de sensibilidad y 100% de especificidad [intervalo de confianza al 95% (IC95%): 0,93-0,62], para detectar disfunción renal progresiva, sugiriendo que la determinación de  $\alpha$ -1 microglobulina puede ser un buen marcador para predecir un descenso progresivo de la función renal<sup>87</sup>.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

En un único estudio, la presencia de  $\alpha$ -1 microglobulina en orina mostró alta especificidad y sensibilidad para detectar niños con disfunción renal progresiva<sup>87</sup>.

2-

**RECOMENDACIÓN**

Se recomienda la determinación de microalbuminuria como marcador de daño renal.

✓

Se recomienda la determinación de  $\alpha$ -1 microglobulina en orina como marcador precoz de disfunción renal progresiva.

✓

**3.7 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por el valor del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico de RVU**

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿Se puede predecir la evolución a HTA, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la alteración del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico?



### Actualización 2014

#### Sin cambio en la recomendación

Actualmente es difícil predecir la evolución de la función renal en niños diagnosticados de RVU y NR. Existen pocos estudios que, en la edad pediátrica, analicen el valor predictivo que tienen los niveles de creatinina o de filtrado glomerular, objetivados en el momento del diagnóstico de RVU y NR, para predecir la evolución hacia IRC o IRT.

Un estudio dirigido a evaluar y definir factores de riesgo que pudieran predecir la evolución a IRC de niños con RVU primario grave diagnosticado el primer año de vida, analizó retrospectivamente una serie de variables (sexo, diagnóstico prenatal, número de episodios de ITU febril, valores de creatinina plasmática en la primera determinación en el momento del diagnóstico, niveles de urea, acidosis metabólica, proteinuria, diuresis, HTA, longitud renal en ecografía, cicatrices renales) y los relacionó con la evolución a IRC, definida como valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 80 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>. El análisis de regresión multivariable mostró que el nivel de creatinina plasmática superior a 0,6 mg/dl en la primera determinación fue el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de IRC, con una odds ratio de 125; las demás variables no fueron significativas<sup>88</sup>.

Otro estudio, basado en los datos del registro italiano, que incluyó 343 niños menores de 20 años diagnosticados de RVU primario que entraron en insuficiencia renal, definida como valores de aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, entre enero de 1990 y diciembre de 2001, analizó retrospectivamente el valor predictivo del aclaramiento de creatinina a la entrada en el registro y de los valores de proteinuria para el desarrollo de IRT. Los resultados del estudio mostraron que el riesgo de desarrollar IRT es cuatro veces mayor si los valores de aclaramiento de creatinina basales son inferiores a 40 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, y que solo los pacientes con un índice urinario proteínas/creatinina superior a 0,8 tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar IRT<sup>89</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Valores de creatinina plasmática (PCr) > 0,6 mg/dl en el momento del diagnóstico, en los niños diagnosticados en el primer año de edad de RVU severo y NR, son el factor pronóstico más significativo de evolución a IRC <sup>88</sup> .	2+
--	----

Los valores de CICr al diagnóstico inferiores a 40 ml/m/1,73m <sup>2</sup> y la presencia de proteinuria moderada (Índice urinario Proteínas/Creatinina > 0,8), son los factores pronósticos más significativos de evolución a IRT <sup>89</sup> .	2+
--	----



### RECOMENDACIONES

En los niños menores de un año de edad con RVU grave y NR se recomienda la determinación de creatinina plasmática, ya que cuando es superior a 0.6 mg/dl puede constituir un indicador de progresión a IRC.

C

En los niños con RVU grave y NR se recomienda la valoración del nivel inicial del aclaramiento de creatinina y proteinuria, ya que, cuando los valores de CICr son inferiores a 40ml/m/1,73 m<sup>2</sup> y el cociente proteinuria/creatinina urinaria mayor a 0,8, constituyen marcadores de riesgo de progresión a IRT.

C

## 3.8 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la adolescencia

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Se puede predecir la evolución a HTA, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la influencia de otros factores, como la adolescencia?

### Actualización 2014

#### Sin cambio en la recomendación

En los pacientes con NR, la adolescencia se considera un periodo de riesgo para la progresión o deterioro de la función renal. Sin embargo, solo hemos encontrado un estudio que analice esta relación y es el realizado por Konda en 155 pacientes con NR, de los cuales 72 estaban en estado prepuberal y 83 en estado postpuberal. Se determinó la concentración urinaria de albúmina y  $\alpha$ -1 microglobulina. Los niveles de  $\alpha$ -1 microglobulina fueron significativamente inferiores en las mujeres postpuberales que los encontrados tanto en las mujeres y varones prepuberales como en los varones postpuberales, con independencia de la gravedad de las cicatrices renales. Los niveles de albuminuria, en los pacientes con cicatrices unilaterales graves, fueron significativamente superiores en los varones postpuberales que en los varones prepuberales y en las mujeres postpuberales. Esto sugiere que el daño renal progresa durante la adolescencia sobre todo en los varones, y que esta diferencia podría atribuirse a las hormonas sexuales: los estrógenos pueden ser un factor protector en las mujeres<sup>90</sup>.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El daño glomerular progresa durante la adolescencia predominantemente en los varones<sup>90</sup>.

2-





### RECOMENDACIÓN

Los varones requieren una mayor vigilancia de la función renal y de la presión arterial en la adolescencia.



## 3.9 Predicción de la evolución de los niños con NR por la gravedad de las cicatrices renales e HTA

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿La gravedad de las cicatrices renales aumenta el riesgo de desarrollar HTA?

### Actualización 2014

#### 1 estudio de casos<sup>49</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

Estudios observacionales relacionan el desarrollo de HTA con la presencia de cicatrices graves o bilaterales, si bien puede ocurrir en presencia de cicatrices leves o unilaterales. Los diversos métodos diagnósticos de NR, los diferentes criterios utilizados en su clasificación y las variaciones en el tiempo de seguimiento de los pacientes impiden establecer una correlación más precisa entre el grado de importancia de las cicatrices y el desarrollo de HTA. Uno de los problemas radica en la interpretación de la gravedad de las cicatrices. No hay uniformidad en la literatura a este respecto en los estudios mediante gammagrafía renal o ecografía. En general, a partir de la clasificación de Goldraich y de la afectación unilateral o bilateral, se elaboran en cada estudio puntuaciones o grados de gravedad de acuerdo al porcentaje de parénquima renal afecto: a mayor porcentaje de afectación renal, mayor grado de gravedad.

En relación a la disminución de función renal o de porcentaje de captación renal de DMSA normal, algunos autores refieren que una función diferencial entre ambos riñones se considera normal si no excede del 10%, o en el rango de 45%-55%, aunque no hay una evidencia clara sobre la que apoyar esta definición<sup>91-94</sup>.

En el estudio de Wolfish *et al.*, ninguno de los 45 niños con NR —30 focal y 15 idifusa— desarrollaron HTA durante un tiempo de seguimiento medio de 9,6 años<sup>46</sup>. Sin embargo, en el estudio de Smellie *et al.*, de los 84 niños con NR seguidos durante un tiempo de 10 a 35 años, desarrollaron HTA 14 pacientes, 11 de los cuales tenían nefropatía bilateral<sup>95</sup>.



**Actualización 2014**

Un estudio de casos pone de manifiesto una relación entre el grado de RVU y la nefropatía cicatricial y de ésta con el desarrollo de HTA. La Presión arterial Media sistólica y diastólica en MAPA fue superior en pacientes con NR grave que en leve ( $p < 0.05$ ). Estos resultados no hacen variar nuestras recomendaciones ni los niveles de evidencia<sup>49</sup>.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
La HTA se detecta con mayor frecuencia en niños con nefropatía bilateral y grave, tanto en el momento del diagnóstico como a los años de evolución <sup>49,95</sup> .	3
RECOMENDACIONES	
Se recomienda el control periódico de la PA en los niños con nefropatía del RVU, especialmente en aquellos con nefropatía bilateral o grave.	D
En niños con nefropatía bilateral o grave se recomienda la toma de PA cada seis meses. En los casos de nefropatía unilateral o leve, se recomienda la toma anual de PA.	✓

### 3.10 RVU y complicaciones durante el embarazo

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿El RVU supone un riesgo en el embarazo?

**Actualización 2014**

**1 Revisión<sup>96</sup>**

**Sin cambio en la recomendación**

Para responder a esta cuestión se han diferenciado dos apartados, según exista o no NR asociada.

#### 3.10.1 RVU sin NR y complicaciones durante el embarazo

En la mujer adulta, la ITU se produce con mucha mayor frecuencia que en el hombre, sobre todo al iniciar la actividad sexual y durante los embarazos.

Algunos estudios han descrito que el 4%-7% de las mujeres desarrollan una bacteriuria durante el embarazo y un número importante de ellas evolucionan a una PNA cuando no se tratan correctamente<sup>95,97-100</sup>. Estas infecciones se asocian a complicaciones durante el embarazo, tanto en la madre como



en el feto, y se ha sugerido que las mujeres con historia de ITU o RVU durante la niñez tienen un riesgo más elevado de presentar recurrencias durante el embarazo. Si además tuvieran un reflujo persistente o una NR, el riesgo de presentar una PNA podría ser muy elevado. En las embarazadas con PNA y/o una NR, sobre todo si hay afectación de la función renal y/o HTA en el momento de la concepción, se ha descrito una incidencia mayor que en la población normal de complicaciones maternas como HTA, eclampsia y deterioro de la función renal, y complicaciones fetales como abortos, muerte fetal, parto prematuro, recién nacido de bajo peso y muerte en el periodo perinatal. En base a todos estos datos, algunos autores recomiendan que, cuando en la mujer el RVU persiste hasta la adolescencia, debe ser intervenido al iniciar la actividad sexual.

No existen estudios prospectivos controlados que hayan demostrado con claridad que el RVU sin cicatrices sea el causante de las complicaciones mencionadas, ni que la intervención quirúrgica de dicho reflujo previa al embarazo las evite. Los estudios publicados son todos retrospectivos y muy heterogéneos en cuanto al número de casos, a las características del reflujo y a la presencia o no de una afectación renal por cicatrices. Por otro lado, los estudios que han valorado el efecto del RVU por sí mismo, sin cicatrices, sobre las complicaciones durante el embarazo son muy escasos, y solamente se han identificado dos estudios que podrían responder a la cuestión.

En un estudio de cohortes retrospectivo, McGladdery *et al.* compararon 88 mujeres (139 embarazos) con antecedentes de haber padecido una bacteriuria asintomática durante la niñez con un grupo control constituido por 139 mujeres embarazadas sin antecedentes de bacteriuria. Es el único estudio encontrado donde se separó a las mujeres con cicatrices renales de las que tenían RVU sin cicatrices y de aquellas con vías urinarias normales. Sin embargo, el grupo con RVU sin cicatrices era muy reducido. Aunque los pacientes con RVU sin cicatrices tuvieron una incidencia mayor de bacteriuria que el grupo control, el reflujo no parecía tener un efecto adverso sobre la incidencia y la gravedad de la ITU. Tampoco aumentó el riesgo de HTA, preeclampsia, tipo de parto, abortos o bajo peso para la edad gestacional<sup>101</sup>.

Mansfield, en otro estudio de cohortes prospectivo sobre 48 mujeres (141 embarazos), comprobó que las niñas intervenidas de RVU durante la niñez tenían un riesgo de desarrollar ITU sintomáticas durante los embarazos significativamente mayor que las niñas con RVU no intervenidas (40% frente a. 15%). No encontró diferencias en cuanto al porcentaje de PNA ni en el número de abortos espontáneos<sup>102</sup>.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El RVU persistente sin cicatrices, aunque puede estar relacionado con una mayor frecuencia de los episodios de ITU durante los embarazos, no aumenta el riesgo de otras complicaciones maternas (HTA, preeclampsia o parto instrumental), ni fetales (prematuridad, abortos, bajo peso para la edad gestacional) <sup>101</sup> .	2-
---	----

La intervención quirúrgica antirreflujo durante la niñez no disminuye el riesgo de bacteriuria ni de abortos durante el embarazo <sup>102</sup> .	2+
---	----



**RECOMENDACIONES**

El embarazo no debe ser un factor determinante a la hora de decidir el tratamiento del RVU sin cicatrices en la niñez o tras finalizar el crecimiento.	D
--	---

El seguimiento de las mujeres embarazadas con RVU primario sin cicatrices debe ser el mismo que el que se realiza en un embarazo normal.	D
--	---

**3.10.2 RVU, NR y complicaciones durante el embarazo**

Hay pocos estudios dirigidos a evaluar la interrelación entre NR y complicaciones en el embarazo.

En el estudio de McGladdery comentado anteriormente, en el que todas las mujeres tenían una función renal normal, las pacientes de todos los grupos tuvieron una mayor incidencia de episodios de ITU que el grupo control y el RVU no parecía tener un efecto adverso sobre su incidencia y su gravedad. La HTA fue significativamente más frecuente en el grupo de mujeres con NR con o sin RVU, que en el grupo control ( $p < 0,01$ ), siendo el riesgo relativo (RR) de 3,3 en las mujeres con NR y de 1,8 para las mujeres sin NR<sup>101</sup>.

Tres estudios de cohorte, retrospectivos, analizaron la evolución del embarazo en mujeres diagnosticadas de NR. En un primer estudio se comparó 41 mujeres embarazadas con antecedentes de ITU en la infancia con un grupo control constituido por 65 mujeres embarazadas sin antecedentes de IU. Dentro del grupo de estudio se separó a las que tenían cicatrices renales de aquellas sin cicatriz. Entre las 19 con cicatrices renales, 18 tenían antecedentes de RVU y persistía en ocho, mientras que en las 22 mujeres sin cicatrices, siete tenían antecedentes de RVU y persistía en uno. Los episodios de bacteriuria asociada o no a síntomas fueron significativamente más frecuentes entre las mujeres con antecedentes de ITU en la infancia que en el grupo control ( $p < 0,01$ ), sin diferencias significativas entre las que tenían y no tenían cicatrices renales ( $p = 0,3$ ). Los episodios de PNA fueron significativamente más frecuentes entre las mujeres con cicatriz que en los controles, pero la presencia de RVU no estableció diferencias significativas ( $p = 0,08$ ); no obstante en este estudio algunas mujeres recibieron profilaxis. La HTA y pre-eclampsia se asociaron a la presencia de cicatrices renales pero no hubo diferencias en relación con la duración del embarazo, tipo de parto, abortos y peso al nacimiento con el grupo control<sup>97</sup>.

En otro segundo estudio se analizó la evolución de 375 embarazos en 158 mujeres con NR. En este grupo, los episodios de PNA fueron significativamente más frecuentes en los embarazos de mujeres con persistencia de RVU ( $p < 0,01$ ), pero también en las mujeres con antecedentes de episodios previos de PNA. Los episodios de PNA no aumentaron el riesgo de HTA, muerte fetal, muerte neonatal, bajo peso al nacer, aborto espontáneo y deterioro de la función renal durante ni post gestación<sup>100</sup>.

Por último, un trabajo evaluó las complicaciones de 345 embarazos en 137 mujeres con diagnóstico de NR. En este grupo, los episodios de ITU y de PNA fueron más frecuentes en los embarazos de mu-



eres con RVU, pero las diferencias no fueron significativas. El RVU supuso un RR de 2,8, pero el análisis fue hecho con independencia de la presencia o no de NR y las mujeres con antecedentes de IU previos al embarazo recibieron profilaxis. Tampoco hubo diferencias significativas en relación a la presencia de cicatrices unilaterales o bilaterales. La NR bilateral supuso un RR de 0,5 para la IU y de 0,8 para PNA. La persistencia de RVU no aumentó el riesgo de HTA, pre-eclampsia, deterioro de función renal, aborto o pérdida fetal. La presencia de cicatrices bilaterales aumentó el riesgo (RR 4,1) de pre-eclampsia, pero no de otras complicaciones. El nivel de creatinina plasmática antes del embarazo superior a 1,24 mg/dl fue el factor que se asoció con mayor frecuencia a complicaciones maternas y fetales<sup>99</sup>.

No se han encontrado estudios dirigidos a evaluar comparativamente la eficacia para evitar o disminuir los episodios de IU de las diferentes opciones terapéuticas: no intervención, quimioprofilaxis o tratamiento intervencionista.

Aunque los episodios de ITU constituyen una de las causas más frecuentes de morbilidad durante el embarazo en las mujeres con RVU y NR, los estudios analizados no establecen una clara relación entre los episodios de ITU/pielonefritis aguda y la persistencia del RVU con otras complicaciones maternas o fetales. La presencia de insuficiencia renal al inicio de la gestación y la HTA, al inicio o durante la gestación, son los factores de mayor riesgo asociados a complicaciones materno-fetales.

#### Actualización 2014

Holowell JG hace una revisión de estudios que relacionen la evolución del embarazo en mujeres con RVU durante la gestación o con antecedentes de RVU, con el fin de detectar factores que contribuyan a la morbilidad durante el embarazo. Aunque esta revisión incluye estudios que no fueron incluidos en esta GPC por no cumplir nuestros criterios de inclusión, concluye que la presencia o ausencia de cicatrices renales más que la presencia o ausencia de RVU es el principal determinante de la morbilidad durante el embarazo, por lo que no implica cambios en las recomendaciones<sup>96</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La bacteriuria, sintomática o no, durante el embarazo es significativamente más frecuente en las mujeres con antecedentes de bacteriuria, ITU y episodios de PNA previos<sup>97,100,101</sup>.

2+

La persistencia del RVU durante el embarazo en mujeres con NR parece estar relacionada con una mayor frecuencia de episodios de PNA que en las mujeres sin RVU, sin que se muestren datos de la eficacia del tratamiento intervencionista para evitar o disminuir los episodios de ITU<sup>100</sup>.

2+

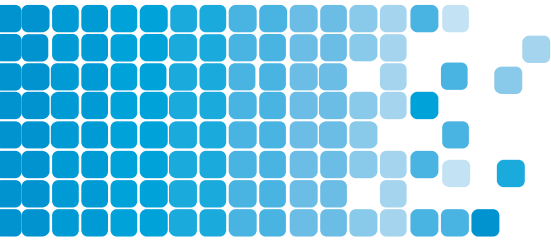


<p>La persistencia del RVU durante el embarazo de mujeres con NR puede incrementar el número de episodios de PNA; pero éstos, que representan la causa más frecuente de morbilidad materna en las mujeres con NR, no guardan relación con otras complicaciones maternas ni con la morbi-mortalidad fetal<sup>97,99-101</sup>.</p>	<p>2+</p>
<p>La persistencia del RVU durante el embarazo en mujeres con NR no guarda relación con la presencia de insuficiencia renal o HTA al inicio de la gestación, ni con la presencia de complicaciones maternas (HTA, pre-eclampsia y deterioro de la función renal) durante la gestación<sup>97,99-101</sup>.</p>	<p>2+</p>
<p>La persistencia del RVU durante el embarazo en mujeres con NR no está relacionada con la presencia de complicaciones fetales (aborto, muerte fetal, prematuridad o bajo peso)<sup>97,99-101</sup>.</p>	<p>2+</p>
<p>El número y tipo de episodios de ITU no tiene relación con los niveles de Cr plasmática al inicio del embarazo, ni con la presencia o con la gravedad de las cicatrices renales<sup>97,99-101</sup>.</p>	<p>2+</p>
<p>Los niveles elevados de Cr plasmática &gt; 1,24 mg/dl al inicio de la gestación y la HTA constituyen los factores de mayor riesgo de que el embarazo de las mujeres con NR curse con complicaciones<sup>99,100</sup>.</p>	<p>2+</p>

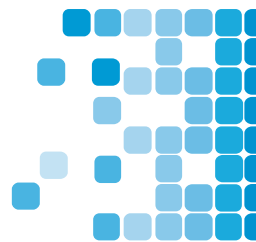
## RECOMENDACIONES

<p>El embarazo no debe ser un factor determinante a la hora de decidir el tratamiento del RVU asociado a cicatrices si no hay ITU ni PNA.</p>	<p>C</p>
<p>En las mujeres embarazadas con nefropatía grave, con o sin reflujo, deben realizarse controles periódicos para la detección precoz de bacteriuria y complicaciones (HTA, eclampsia, preeclampsia, deterioro de la función renal, parto instrumental, parto prematuro, bajo peso al nacer y pérdida fetal).</p>	<p>C</p>





#### 4. TRATAMIENTO







## 4.1 Elección de tratamiento

### PREGUNTAS PARA RESPONDER

¿Cuál es el enfoque terapéutico inicial de elección, conservador o quirúrgico, en niños con RVU primario en el primer examen?

#### Actualización 2014

1 RS<sup>103</sup>

1 ECA<sup>104,105</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

El RVU puede incrementar el riesgo de padecer infecciones urinarias y, si son febriles, de producir daño renal permanente secundario. A mayor grado de RVU, mayor riesgo de aparición de daño renal y mayor extensión del mismo. El daño renal bilateral se asocia con un riesgo importante de secuelas a largo plazo, como HTA y disminución de la función renal, que puede desembocar en IRT. A su vez, es conocida la evolución natural del RVU hacia la corrección espontánea, dependiendo del grado de reflujo, y se sabe también que el RVU no suele dañar el riñón en ausencia de pielonefritis asociada.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el abordaje tradicional del RVU ha postulado dos opciones fundamentales: la corrección funcional-anatómica del reflujo mediante una técnica intervencionista quirúrgica o el tratamiento conservador basado en medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica en espera de la resolución espontánea del problema.

Ambas estrategias de tratamiento se han ponderado para valorar su eficacia, su capacidad para disminuir el número de infecciones urinarias y, lo que es más importante, su capacidad de protección del parénquima renal y, secundariamente, de la función renal a largo plazo.

#### Actualización 2014

Para dar respuesta a esta controversia se ha seleccionado la actualización de la Cochrane Library<sup>103</sup> (Nagler et al. 2011) a partir de la revisión sistemática (RS) de Wheeler de 2003<sup>106</sup>. En esta revisión, se analizan 20 ensayos que incluían 2.324 niños con RVU primario y diversas estrategias de tratamiento: tratamiento quirúrgico frente a tratamiento antibiótico, tratamiento antibiótico frente a ningún tratamiento y diferentes materiales de tratamiento endoscópico. Hemos revisado el primer bloque de siete ensayos clínicos que comparan tratamiento quirúrgico y conservador. Entre ellos destaca el Internacional Reflux Study in Children (IRSC), estudio multicéntrico internacional, con una rama europea y otra norteamericana, que incluyó 612 niños con RVU dilatado (grados III-IV), en un estudio



aleatorizado para recibir corrección quirúrgica o tratamiento antibiótico prolongado, y un seguimiento a largo plazo. En esta RS se incluyen resultados de hasta diez años de seguimiento del IRSC. Otro estudio destacable es el Birmingham Reflux Study, realizado en Gran Bretaña, con 161 niños diagnosticados de RVU dilatado que recibieron tratamiento quirúrgico o antibiótico; se analizaron los resultados tras dos años de seguimiento.

Por último se incluyen datos de un estudio multicéntrico diseñado en Suecia que evalúa la incidencia de ITU febril, nuevo daño renal y resolución de RVU, al final de un período de seguimiento de 2 años en una muestra de 203 pacientes con RVU dilatado (III-IV), comparando tres ramas: la conducta expectante, con la corrección endoscópica junto a la toma profiláctica de antibióticos y profilaxis antibiótica<sup>104,105</sup>.

Se analizan ambas opciones terapéuticas con respecto a las principales variables clínicas relevantes.

En relación con las infecciones urinarias, no hay diferencias en el número total de ITU recurrentes entre ambas estrategias de tratamiento a los dos, cinco o 10 años de seguimiento. A los dos años, de 88 niños con tratamiento endoscópico del reflujo un 21,5% presentó alguna ITU sintomática, frente al 20,8% de los 91 niños que solo recibieron tratamiento antibiótico. Siguiendo la misma tendencia analizando los pacientes del IRSC, un 38,4% de 125 niños con corrección quirúrgica y profilaxis antibiótica presentó alguna ITU durante un período de seguimiento de 10 años, frente a un 37,7% de 127 niños con tratamiento exclusivo con antibióticos<sup>103</sup>.

El tratamiento quirúrgico no se mostró superior en evitar ITU febriles a corto plazo, así en los 2 primeros años de seguimiento, de 88 niños con tratamiento endoscópico del reflujo un 18% presentó una ITU febril, muy similar al 18,6% de los pacientes que solo siguieron profilaxis antibiótica. Por el contrario los niños con corrección quirúrgica del RVU acompañada de tratamiento antibiótico profiláctico presentaron menos episodios de PNA en seguimiento a cinco años (20 casos en 211 niños) que los niños solo con profilaxis antibiótica (48 casos en 218 niños), RR 0,43 (IC95%: 0,27 a 0,70). Datos similares aparecen en seguimientos más prolongados<sup>103</sup>.

En el caso de las cicatrices renales, no hay diferencias en el riesgo de aparición de nuevas lesiones parenquimatosas renales entre ambos grupos de pacientes, ni a los dos, ni a los cinco años de seguimiento valorados mediante urografía. En 57 de 275 niños con tratamiento quirúrgico y profilaxis antibiótica apareció alguna nueva lesión parenquimatosa renal a lo largo de cinco años de seguimiento, en comparación con el 58 de 297 niños tratados solo con antibióticos RR 1,09 (IC95%: 0,79 a 1,49). Resultados muy similares se obtienen al valorar la progresión de los defectos parenquimatosos existentes en ambos grupos, RR 0,99 (IC95%: 0,69 a 1,42) o la combinación de aparición de nueva lesión con la progresión de la existente, RR 1,05 (IC95%: 0,85 a 1,29)<sup>103</sup>.

Tampoco hay diferencias en los estudios donde se valora el daño renal mediante DMSA. En el Swedish Reflux Trial la aparición de nuevas cicatrices o la progresión de las existentes fue similar en los dos grupos de niños tratados tras dos años de seguimiento, RR 2,09 (IC95%: 0,66 a 6,61)<sup>104,105</sup>. En los niños del IRSC la valoración de la progresión de las cicatrices renales con DMSA con un seguimiento a 10 años mostró que existía un deterioro de la imagen en 9 de 107 niños operados y en 13 de 109 con



tratamiento conservador, RR 0,7 (IC95%: 0,31 a 1,58)<sup>103</sup>. No hay diferencias entre ambos grupos en cuanto al crecimiento global del riñón, ya que prácticamente todos los pacientes mostraron a los 10 años de seguimiento valores de tamaño renal dentro de parámetros normales<sup>107</sup>.

Para el funcionalismo renal, no hay diferencias en cuanto a disminución del filtrado glomerular en el seguimiento de los niños con reflujo, operados o no. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados independientes, que comprenden un total de 196 niños operados y 185 niños con tratamiento conservador, no se objetivaron diferencias en las tasas de filtrado glomerular entre ambos grupos<sup>103</sup>.

La incidencia de HTA o IRT en el seguimiento de ambos tipos de pacientes fue similar. Analizando dos ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento a cinco años encontramos que, tras el periodo de seguimiento, tres niños de 97 operados y tres niños de 106 no operados entraron en IRT. En cuanto a la aparición de HTA, en estos dos mismos ensayos se detectan tres casos entre los niños operados y cinco casos en los niños bajo tratamiento conservador<sup>103</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El número global de ITU presentadas por estos pacientes tras largos períodos de observación es independiente del tratamiento del RVU realizado <sup>103</sup> .	1++
Asumiendo una incidencia de un 22% de ITU en niños con RVU durante 5 años de seguimiento, serían necesarias 8 intervenciones quirúrgicas para prevenir una pielonefritis <sup>103</sup> .	1++
La corrección quirúrgica del RVU reduce el número de episodios de pielonefritis aguda; pero no consigue disminuir la progresión o aparición de nuevas cicatrices renales, ni alterar el funcionalismo renal si se compara con niños no operados <sup>103</sup> .	1++

#### RECOMENDACIÓN

El tratamiento observacional/conservador debe considerarse el modelo terapéutico de elección inicial, ya que el tratamiento quirúrgico no ofrece beneficios adicionales destacables.	A
--	---

## 4.2 Tratamiento del RVU. Medidas higiénicas

### PREGUNTAS PARA RESPONDER

¿Son eficaces las medidas higiénico-dietéticas (ingesta de líquidos, micciones frecuentes, manejo del estreñimiento) en el tratamiento del RVU?



## Actualización 2014

### 1 GPC<sup>57</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

Se recomiendan unas medidas generales para evitar la proliferación de gérmenes en la orina: micciones completas —incluso dobles en caso de RVU— y frecuentes, al menos cada tres horas, así como la ingesta de abundante líquido para estimular el frecuente vaciado de la vejiga y conseguir una orina hipotónica en la que los gérmenes sean más vulnerables.

La mayoría de las niñas estudiadas por ITU recurrente tienen anomalías del huésped predisponentes: infrecuente vaciado, pobre ingesta de líquidos, retención funcional de heces o disfunción de vaciado.

También se han evaluado las consecuencias urológicas del estreñimiento, que han sido consideradas en la literatura desde 1952, asociando estreñimiento con incontinencia urinaria, infección, hidronefrosis, inestabilidad vesical, reflujo e incluso daño renal. Sin embargo, la disfunción intestinal no ha sido considerada rutinariamente como un problema en la urología pediátrica. Específicamente no ha sido incluida en la evaluación rutinaria y tratamiento de niños con RVU primario.

Se han elaborado diversas comunicaciones casuísticas descriptivas sobre esta asociación. En un estudio se observó distorsión del cuello vesical en asociación con estreñimiento en 39 niños, 8 de los cuales tenían RVU<sup>108</sup>. En otro trabajo notaron anomalías radiológicas, incluido RVU, en niños con ITU y estreñimiento<sup>109</sup>. Del mismo modo, ha sido descrita la dilatación del sistema urinario en la enfermedad de Hirschsprung, (el tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung puede resultar en la resolución de la dilatación ureteral)<sup>110</sup>. También se observó dilatación de la vejiga y uréteres en 4 de 13 niños con estreñimiento funcional<sup>111</sup>.

Estos informes sugieren la posibilidad de una relación causal entre la presencia del recto dilatado y dilatación del tracto urinario. La proximidad anatómica de vejiga y uretra con el recto y la similar innervación (S2-S4) del esfínter uretral y anal hacen muy probable que la disfunción ocurra en ambos sistemas simultáneamente.

Basado en esto, algunos autores han recomendado el adecuado manejo del estreñimiento para mejorar la incontinencia, infecciones urinarias y anomalías del tracto urinario<sup>112-114</sup>. También se ha aconsejado obtener una meticulosa historia intestinal y tratar a los pacientes afectados antes de iniciar un tratamiento definitivo de disfunción de vaciado<sup>115</sup>. Otros autores que asumen la relación del estreñimiento con disfunción de vaciado, ITU recurrente y RVU consideran adecuado que la mayoría de los pacientes sean manejados inicialmente con un programa conservador que incluye micciones pautadas, aumento de fluidos y corrección de la constipación<sup>116,117</sup>.

No se dispone de estudios adecuados bien diseñados que respondan a la pregunta. Solamente se han encontrado tres estudios que puedan ayudar a evaluar esta recomendación.



En un primer estudio se valoró la relación entre estreñimiento y RVU: incluyó 17 niños de entre tres y diez años (media  $6,24 \pm 2,2$  años). Todos habían sido referidos para valoración por ITU y se efectuaron cistografías a todos ellos, que evidenciaron RVU en 26 unidades renales.

Se efectuaron urodinamia y manometría a todos los pacientes y se comprobó la presencia de contracciones no inhibidas y dilatación rectal, y se verificó la presencia de estreñimiento en todos los casos. Este trabajo tan solo nos permite concluir que los autores encuentran contracciones no inhibidas vesicales y estreñimiento en todos sus pacientes afectados de RVU, sugiriendo una asociación no fortuita entre estreñimiento y RVU<sup>118</sup>.

En otro estudio se estimó la posible influencia de trastornos funcionales vesicales o intestinales en la historia natural o tratamiento de niños con RVU primario. Incluyó 143 pacientes con RVU primario en profilaxis antibiótica. Diagnosticó el síndrome de vaciamiento disfuncional (DES) en 66 pacientes, siendo el síntoma más frecuente la retención fecal (33/66: 50%), que trataron con ablandadores de heces, laxantes y dieta. Aunque la ITU no se desarrolló en un tercio de niños con estreñimiento, éstos tuvieron la más alta probabilidad de infección grave intercurrente y por tanto de reimplante ureteral. En este estudio se concluyó que el DES estaba asociado con un retraso en la resolución del RVU y con un aumento de infección grave intercurrente, que llevó a reimplante quirúrgico. El DES también afectó adversamente a los resultados de la cirugía<sup>116</sup>.

Por último, un estudio prospectivo evaluó la ocurrencia de infrecuente vaciado, pobre ingesta de líquidos, retención de heces, disfunción de vaciado e inadecuada higiene en 141 niñas mayores de tres años con ITU recurrente. Se encontró alguna de las anomalías mencionadas en 120 niñas: el síntoma aislado más frecuente era infrecuente vaciado y la triple combinación más frecuente era: pobre ingesta de líquidos, infrecuente vaciado y retención funcional de heces. Se efectuó CUMS en 61 pacientes y se encontró RVU en 23 niñas (leve y unilateral en la mayoría de los casos). Se concluyó que la mayoría de las niñas estudiadas por ITU recurrente tenían anomalías del huésped predisponentes: disfunción de vaciado, pobre ingesta de líquidos o retención funcional de heces<sup>119</sup>.

### Actualización 2014

La GPC sobre el manejo del RVU en el niño de la AUA utiliza el término *Bladder Bowel Dysfunction* (BBD) para englobar trastornos de llenado o vaciado: vejiga hiperactiva, urgencia miccional, retencionistas, junto a patrón anormal de estreñimiento y encopresis<sup>57</sup>.

Sus recomendaciones van orientadas a investigar la existencia de síntomas clínicos de disfunción en los niños con RVU. Se aconseja hacer un tratamiento de este tipo de disfunción preferiblemente antes de cualquier tipo de intervención quirúrgica sobre el RVU<sup>57</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En el RVU primario en el niño no se ha encontrado evidencia suficiente sobre esta cuestión. Son medidas que se asume como beneficiosas<sup>57,116,118,119</sup>.

4



### RECOMENDACIÓN

Los niños con RVU deben de recibir adecuada hidratación, corrección del estreñimiento y estimulación de hábitos miccionales correctos, para disminuir la recurrencia de las infecciones de orina e incluso evitar el RVU o disfunción vesical.



## 4.3 Tratamiento del RVU. Profilaxis antibiótica

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Cuándo debe administrarse quimioprofilaxis para prevenir las ITU y el daño renal en niños con RVU?

#### Actualización 2014

1 GPC ITU de la AENP 2011<sup>120</sup>  
1 RS<sup>103</sup>  
2 ECA<sup>1,104,105</sup>

#### Cambio en la recomendación

#### Actualización 2014

El abordaje tradicional del RVU ha postulado dos opciones fundamentales: la corrección funcional-anatómica del reflujo mediante una técnica intervencionista quirúrgica-endoscópica o el tratamiento conservador basado en medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica en espera de la resolución espontánea del RVU. Cualquiera de las dos tienen el mismo objetivo: disminuir el riesgo de ITU y el daño renal. En el caso de intervención quirúrgica curando el RVU y en el caso de tratamiento conservador, esperar a la resolución espontánea del RVU.

En la actualidad, la mayoría de las recomendaciones tienden a aconsejar un tratamiento conservador, basado en unas llamadas medidas higiénicas generales y la administración de profilaxis antibiótica. En los últimos años se ha evidenciado que la profilaxis antibiótica no era tan eficaz como se creía cuando se instauró de forma universal en el tratamiento del RVU. Diversos factores tales como grado de RVU, sexo, edad de diagnóstico, existencia o no de daño renal, presencia de alteraciones funcionales, etc, y sobre todo la tendencia a la resolución espontánea del RVU en una parte importante de los mismos, podrían influir en la interpretación de la efectividad de la profilaxis.



Paradójicamente, aunque la profilaxis antibiótica ha sido durante mucho tiempo aceptada como una de las bases del tratamiento del RVU, la evidencia en que se sustentaba no era muy adecuada. Ha sido en los últimos años cuando han comenzado a aparecer ensayos clínicos que aun cuando no han resuelto por completo el problema, sí que nos aportan datos para que la elección del tratamiento, en este caso la profilaxis antibiótica, la podamos hacer de forma más racional.

La GPC sobre ITU de la AENP de 2011, en sus recomendaciones sobre el uso de profilaxis antibiótica en niños con RVU estableció un cambio fundamentado en los ensayos clínicos recogidos hasta 2011<sup>120</sup>.

Coincidente con ésta, apareció una revisión sistemática realizada por la Cochrane Library. En este documento estaban incluidos todos los estudios analizados en la anterior guía citada<sup>103</sup>.

La citada revisión corresponde con una actualización de la Cochrane Library de la revisión sistemática de Wheeler de 2003<sup>106</sup>. En esta nueva revisión, elaborada con excelente metodología, se analizan 20 ensayos que incluían 2.324 niños con RVU primario y diversas estrategias de tratamiento: tratamiento quirúrgico frente a tratamiento antibiótico, tratamiento antibiótico frente a ningún tratamiento y diferentes materiales de tratamiento endoscópico. Hemos revisado los estudios que incluyen ensayos clínicos que comparan profilaxis antibiótica versus vigilancia o no tratamiento y los resultados son los siguientes:

En relación a la aparición de ITU sintomática e ITU febril y durante un seguimiento de 1-2 años, la profilaxis no redujo significativamente la recurrencia de ITU sintomática, RR 0,68 (IC95%: 0,39 a 1,17). Tampoco lo hizo significativamente la recurrencia de ITU febril, RR 0,77 (IC95%: 0,47 a 1,24)<sup>103</sup>.

Con respecto al daño renal determinado por Gammagrafía renal con DMSA, y con un seguimiento de 1-3 años, la evaluación conjunta del daño renal de nueva aparición y progresión de daño renal existente, apreció una disminución del riesgo de daño renal en pacientes que recibieron la profilaxis antibiótica, RR 0,35 (IC95%: 0,15 a 0,80)<sup>103</sup>.

Sin embargo, cuando se analizaron separadamente estas dos variables, daño renal nuevo y progresión del existente, no se encontraron diferencias significativas: al evaluar el daño renal nuevo durante un seguimiento de 1-3 años, no hubo diferencias significativas entre profilaxis antibiótica frente a vigilancia o no tratamiento: RR 0,27 (IC95%: 0,06 a 1,23). Igualmente, al evaluar el deterioro de un daño renal existente durante un seguimiento de 1-2 años, tampoco hubo diferencias significativas entre profilaxis antibiótica frente a vigilancia o no tratamiento: RR 0,68 (IC95%: 0,27 a 1,73)<sup>103</sup>.

Con respecto a los efectos secundarios se apreció un incremento de las resistencias bacterianas, RR 2,94 (IC95%: 1,39 a 6,25),  $p=0,005$ <sup>103</sup>.

Con respecto a otras variables, no se apreciaron diferencias en el FG estimado a partir de la ecuación MDRD ni en el crecimiento renal al final de tres años de seguimiento. Estos resultados se basan en un solo estudio que incluye 46 niños y publicado en forma de resumen. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al estado del RVU después de 2 años de seguimiento. Hay que resaltar que en esta revisión sistemática el número de pacientes con RVU de alto grado era reducido<sup>103</sup>.





Dada la importancia que el grupo elaborador de la GPC ha dado a uno de los EC incluidos en esta revisión de Nagler y en la GPC de ITU de la AENP, analizamos separadamente el ensayo sueco, base del cambio en alguna de las recomendaciones de esta guía.

Se trata de un ECA multicéntrico de 3 ramas (grupo profilaxis, grupo tratamiento endoscópico, grupo observación), realizado en Suecia, para evaluar la incidencia de ITU febril, nuevo daño renal y resolución de RVU, al final de un período de seguimiento de 2 años en una muestra de 203 pacientes (128 niñas y 75 niños) entre uno y 2 años de edad, con RVU III-IV (95,6% de los casos de RVU detectados tras ITU febril y 4,4% detectados por diagnóstico prenatal).

Al inicio del estudio, el 68,7% (88) y el 31,3% (40) de la niñas presentaban RVU III y IV, respectivamente. En el caso de los varones esta proporción era del 50,7% (38) y 49,3% (37) para los mismos grados de RVU.

Con anterioridad a su entrada en el estudio, un 65% (132) de la muestra había sido diagnosticado de RVU III-IV antes de alcanzar 1 año de edad, recibiendo profilaxis antibiótica hasta CUMS de seguimiento entre el primer y segundo año de edad.

Al final del período de seguimiento, encontraron una mayor incidencia de ITU febril recurrente en niñas (32,8%) que en niños (9,3%) ( $p < 0,05$ ).

El estudio mostró una menor incidencia de ITU febril recurrente tanto en las niñas que recibían profilaxis (8/43) como en las que recibían tratamiento endoscópico (10/43), en comparación a las niñas mantenidas en observación (24/42) ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas entre los varones, ni tampoco entre las niñas que recibían profilaxis antibiótica frente a las niñas que recibían tratamiento endoscópico.

El tratamiento profiláctico en niñas de 1-2 años de edad con RVU III-IV disminuyó de forma significativa el riesgo de nueva ITU febril, RR 0,33 (IC95%: 0,17 a 0,64), Reducción Absoluta del Riesgo RAR 38,5% (IC95%: 19,6% a 57,5%) y NNT 3 (IC95%: 2 a 5).

Dentro del grupo de pacientes que recibieron profilaxis antibiótica (69), 58 pacientes tomaron trimetoprima, 6 pacientes nitrofurantoina y 5 pacientes cefadroxil.

En el grupo de niñas que recibió profilaxis antibiótica se observó un aumento de resistencias a la trimetoprima, frente al grupo de niñas mantenidas en observación, RR 2,33 (IC95%: 1,31 a 4,16),  $p = 0,038$ . No obstante, dicho aumento de resistencias no se observó entre el grupo de niñas que recibieron tratamiento profiláctico frente a las que se incluyeron en tratamiento endoscópico ( $p = 0,70$ ).

Con respecto a la incidencia de nuevo daño renal en DMSA a los 2 años, se observó mayor incidencia de nuevo daño renal en las niñas (10%) que en los niños (2,6%), aunque al inicio del estudio los niños fueron los que presentaban mayor daño renal generalizado (59% de los niños frente al 23% de las niñas).



El estudio encontró una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) del riesgo de nueva cicatriz renal en las niñas que tomaron profilaxis antibiótica frente a las que estuvieron en el grupo de observación, RAR 19,0% (IC95%: 7,2% a 30,9%), NNT 5 (IC95%: 3 a 14).

No se encontraron diferencias significativas en los varones ni se alcanzó significación estadística entre los grupos de niñas que recibieron profilaxis antibiótica frente a las niñas con tratamiento endoscópico ( $p = 0,055$ ), ni entre las niñas con tratamiento endoscópico, frente a observación ( $p = 0,547$ ).

El estudio mostró una mayor incidencia de nuevo daño renal en las niñas con ITU febril recurrente (22%), en comparación a las niñas sin ITU febril recurrente (2,6%), RR 8,53 (IC95%: 2,84 a 25,58),  $p < 0,05^{104,105}$ .

Para completar estos estudios hemos revisado el EC RIVUR<sup>1</sup>, no incluido en las revisiones anteriores, alguno de cuyos datos también son citados en el capítulo 4.5 de esta guía.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, que compara la eficacia de la profilaxis antibiótica en niños con RVU. El estudio incluye 607 pacientes en edad pediátrica (92% niñas) con RVU de grado I-IV, reclutados tras una primera o segunda ITU febril (85,8%) o una ITU sin fiebre (14,2%). Un grupo recibió tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol durante 2 años, y se comparó con un grupo control que recibió placebo.

El análisis de los resultados por intención de tratar con respecto a la aparición de ITU recurrente mostró un 25,5% de recaídas de ITU en el grupo profilaxis y un 37,4% en el grupo placebo, lo que representa una reducción de riesgo absoluto de 11,9%; (IC 95%: 4,6% a 19,2%). Esto supone un NNT de 8 pacientes que deberían tomar durante dos años la profilaxis para evitar una ITU.

Analizando las recaídas de ITU a lo largo del tiempo del estudio, los pacientes que recibieron profilaxis presentaron menos ITU febriles o sintomáticas (12,8% frente a 25,4%), es decir redujo el riesgo de recurrencias de ITU febril ó sintomática en un 50%, HR 0,50 (IC95% 0,34 a 0,74) de los pacientes con RVU grado I-IV. Para ambos grupos (profilaxis y placebo), se produjo un 10% de recurrencias de ITU a los 336 días y a los 106 días respectivamente, tras su inclusión en el estudio.

En conjunto, los niños con RVU grado III-IV tuvieron más recurrencias de ITU que los niños con grado I-II (22,9% frente a 14,3%;  $p=0,003$ ). Al analizar el efecto de la profilaxis antibiótica sobre todos los grados de RVU (I a IV), el estudio demostró que la profilaxis es eficaz para prevenir la recurrencia de ITU a lo largo del tiempo del estudio, pero si separamos por grados, vemos que para RVU grados I y II, la profilaxis es eficaz de forma estadísticamente significativa: HR 0,32 (IC95%: 0,16 a 0,61). Sin embargo para RVU grado III y IV, la profilaxis no es eficaz de forma estadísticamente significativa: HR 0,66 (IC95%: 0,40 a 1,09).

En el análisis sobre el daño renal por Gammagrafía con DMSA, llama la atención la baja prevalencia del mismo en el momento de entrada en el estudio: solamente el 3,6% de los pacientes analizados (21/582) tenían daño renal. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en la incidencia de cicatrices



mediante DMSA: (11,9% en el grupo profilaxis y 10,2% en el de placebo,  $p=0,55$ ), ni en la gravedad de las cicatrices: (4% y 2,6% respectivamente;  $p=0,37$ ), ni en la aparición de nuevas cicatrices: (8,2% y 8,4% respectivamente;  $p=0,94$ ) al final de los dos años del estudio.

El estudio mostró que la profilaxis antibiótica fue particularmente efectiva en niños con una ITU febril como diagnóstico inicial, HR 0,41 (IC95%: 0,26 a 0,64) frente a la ITU no febril en diagnóstico inicial, HR 1,28 (IC95%: 0,47 a 3,46).

También demostró un efecto beneficioso de la profilaxis a lo largo del tiempo en los pacientes que presentaban algún tipo de disfunción vesical en el momento del diagnóstico o en la evolución posterior: HR 0,21 (IC95%: 0,08 a 0,58) en aquellos que recibieron profilaxis y HR 1,40 (IC95%: 0,43 a 4,58) en los del grupo placebo.

Por otra parte el estudio destaca que el número de ITU por E. Coli resistente fue superior en el grupo que tomaba profilaxis con respecto al control (63,3% contra 19,3%). En aquellos pacientes con gérmenes distintos de E. Coli, las resistencias fueron de 68,4% en el grupo con profilaxis frente a 24,6% en el grupo placebo.

La administración de profilaxis antibiótica no influyó en la evolución del estado del RVU a los dos años. No hubo diferencia en otros posibles efectos adversos.

En resumen, los resultados de este estudio tienen cierta inconsistencia con trabajos citados anteriormente. De este estudio podemos decir que evidentemente hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de la profilaxis antibiótica continuada, pero de dudosa significación clínica ya que no demuestra ningún riesgo de incremento de cicatrices y por otra parte se corre el peligro de incrementar notablemente las resistencias bacterianas. Por lo tanto se debe adoptar una postura prudente en su interpretación.

Ante estos resultados, el grupo elaborador reconoce que aunque podría darse una recomendación universal de profilaxis antibiótica a todos los pacientes con RVU, hace una llamada de atención sobre dos aspectos importantes: en primer lugar la trascendencia que puede tener la aparición de cepas resistentes a los antibióticos más comúnmente utilizados. En segundo lugar no se demostró incremento de la incidencia o aparición de nuevas cicatrices renales.

Por otra parte no hay que olvidar el beneficio de la profilaxis en pacientes con RVU e ITU recurrente y por supuesto en aquellos pacientes que además presentan disfunción vesical. Por lo tanto el grupo recomendaría valorar la profilaxis antibiótica de forma individualizada y tras informar minuciosamente a los padres o cuidadores de los riesgos y beneficios de la medida.

También hay que tener en cuenta que es posible que en el desarrollo del estudio RIVUR, el mayor control ejercido sobre los participantes, hiciese que el tratamiento de las ITU se realizase de forma precoz y correcta, lo que podría haber conducido a un menor daño renal en conjunto. Esto habría que



tenerlo en consideración para advertir a los padres y cuidadores de la importancia de la detección precoz de síntomas orientativos de ITU y poder hacer un tratamiento precoz y eficaz de las ITU.

Finalmente el grupo elaborador de la guía se inclina por dar una recomendación que pueda aportar una seguridad mayor al grupo de niñas con RVU grado III dados los resultados del estudio sueco<sup>104,105</sup>, en que sí demostraba un efecto beneficioso sobre el daño renal.

Dada la escasa evidencia sobre el efecto de la profilaxis antibiótica en varones con RVU grados IV-V, el grupo elaborador considera adecuado ofrecer una recomendación dirigida a favorecer la profilaxis en este grupo de pacientes, que siendo poco numeroso, se trata de un grupo con un posible riesgo de recurrencias de ITU y de NR mayor que el resto de pacientes con menor grado de RVU.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
En niñas de 1-2 años de edad con RVU III-IV, la profilaxis antibiótica reduce el riesgo de ITU febril recurrente (RAR 38,5%; IC95% 19,6 a 57,5) y de nuevo daño renal (RAR 19,0%; IC95% 7,2 a 30,9) <sup>104,105</sup> .	1+
Para todos los grados de RVU la profilaxis antibiótica no reduce de forma significativa el riesgo de recurrencia de ITU (RR 0,68; IC95%: 0,39 a 1,17, p=0,16) ni de ITU febril (RR 0,77; IC95%: 0,47 a 1,24, p=0,28) <sup>103</sup> .	1++
Para todos los grados de RVU, la profilaxis antibiótica no reduce de forma significativa el riesgo de daño renal nuevo (RR 0,27; IC95%: 0,06 a 1,23, p=0,33) ni de progresión de daño renal previo (RR 0,68; IC95%: 0,27 a 1,73, p=0,97) cuando ambos resultados se analizan separadamente <sup>103</sup> .	1++
Para todos los grados de RVU, la profilaxis antibiótica sí reduce de forma significativa el riesgo de daño renal nuevo y progresión de daño renal previo cuando ambos resultados se analizan conjuntamente (RR 0,35; IC95%: 0,15 a 0,80, p=0,014) <sup>103</sup> .	1++
Los antibióticos aumentan la probabilidad de resistencia bacteriana (RR 2,94, IC95%: 1,39 a 6,25, p=0,005) <sup>103</sup> .	1++
En conjunto, los niños con RVU grado III-IV tuvieron más recurrencias de ITU que los niños con grado I-II (22,9% frente a 14,3% respectivamente; p=0,003) <sup>1</sup> .	1++
El análisis global de la profilaxis antibiótica para los grados I-IV de RVU, muestra una reducción a la mitad del riesgo de recurrencia de ITU febril ó sintomática, HR 0,50 (IC95%: 0,34 a 0,74) <sup>1</sup> .	1++



Analizados separadamente: para RVU grados I y II, la profilaxis es eficaz de forma estadísticamente significativa: HR 0,32 (IC95%: 0,16 a 0,61). Para RVU grado III y IV, la profilaxis no es eficaz de forma estadísticamente significativa para retrasar la aparición de nuevas ITU recurrentes: HR 0,66 (IC95%: 0,40 a 1,09) <sup>1</sup> .	1++
La profilaxis antibiótica es particularmente efectiva en niños con una ITU febril como diagnóstico inicial, HR 0,41 (IC95%:0,26 a 0,64) y en niños con disfunción vesical-intestinal, HR 0,21 (IC95%: 0,08 a 0,58) <sup>1</sup> .	1++
No existen diferencias en la incidencia de cicatrices en la DMSA: (11,9% en el grupo profilaxis y 10,2% en el de placebo, p=0,55), ni en la gravedad de las cicatrices: (4% y 2,6% respectivamente, p= 0,37), ni en la aparición de nuevas cicatrices: (8.2% y 8.4% respectivamente, p=0,94) al final de los dos años del estudio <sup>1</sup> .	1++
El número de ITU recurrentes por E. Coli resistente es superior en el grupo profilaxis con respecto al control (63.3% frente a 19.3%). En aquellos pacientes con gérmenes distintos de E. Coli las resistencias fueron de 68,4% en el grupo con profilaxis frente a 24,6% en el grupo placebo <sup>1</sup> .	1++

### RECOMENDACIONES

2014	Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en las niñas con RVU grados III-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico.	B
2014	Se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en niños varones con RVU grados IV-V durante un año o hasta que se evalúe nuevamente el grado de RVU mediante control cistográfico.	✓
2014	Como norma general el grupo recomendaría valorar la profilaxis antibiótica de forma individualizada, teniendo en cuenta aquellos factores que más pueden influir en la aparición de nuevas ITU y tras informar rigurosamente a los padres o cuidadores de los riesgos y beneficios de la medida.	✓

## 4.4 Tratamiento del RVU. Disfunción vesical

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Cuál es el tratamiento de elección cuando en niños con RVU primario se asocia disfunción vesical?



## Actualización 2014

2 GPC<sup>57,121</sup>

1 ECA<sup>58</sup>

1 Estudio de casos y controles<sup>59</sup>

### Cambio en la recomendación

El término *disfunción de vaciado* (*dysfunctional voiding*) es relativamente inespecífico y heterogéneo y a menudo se utiliza para describir a cualquier niño con trastornos miccionales o incontinencia urinaria (si bien pacientes con RVU y disfunción de vaciado pueden presentarse sin incontinencia).

Algunos autores limitan el término disfunción de vaciado a anomalías en el flujo de orina (vaciado), mientras que otros lo usan en un sentido más amplio, que incluye la inestabilidad vesical y las anomalías de flujo<sup>122</sup>.

De hecho el término abarca un amplio espectro de entidades clínicas —que incluyen también trastornos en la función intestinal— recientemente clasificadas como *síndrome de vaciamiento disfuncional* (*dysfunctional elimination syndrome*, DES). El término DES reconoce que trastornos funcionales gastrointestinales pueden tener un importante papel en la disfunción del tracto urinario inferior<sup>123</sup>.

El incompleto vaciado vesical que ocurre en el DES puede llevar a estasis urinario e infección, causando cambios inflamatorios en la pared vesical que ocasiona la hiperactividad del detrusor<sup>124</sup>.

Obviamente, dejamos de lado la disfunción vesical neurogénica y aquella asociada a válvulas de uretra posterior.

Los estudios urodinámicos han mejorado la comprensión de la respuesta de la vejiga al llenado y diferentes autores han categorizado a los pacientes en diferentes grupos, basándose en estos hallazgos urodinámicos. Aunque no hay un completo acuerdo entre los diferentes centros, dos amplias categorías aparecen constantes: pacientes en los que predomina la inestabilidad vesical y pacientes en los que predomina la disfunción del suelo pélvico<sup>117</sup>. De hecho, se considera que las anomalías de la fase de llenado y las anomalías de la fase de vaciado no pueden separarse y, por lo tanto, deben de ser evaluadas y tratadas conjuntamente<sup>125</sup>.

En 1997, la International Children's Continence Society desarrolló definiciones estandarizadas de disfunción del tracto urinario inferior en niños<sup>126</sup>. La actualización de julio de 2006 contribuye también a evitar la confusión semántica que rodea a esta patología<sup>127</sup>.

En la revisión sistemática publicada por Wheeler, en donde se analizaban las intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario, no se identificaron ECA que incluyeran tratamientos para la disfunción de vaciamiento<sup>128</sup>.

Para intentar resolver esta cuestión hemos tenido en consideración tres estudios.



En un primer trabajo se analizó la eficacia de los diferentes tratamientos para el RVU asociado con disineria vesicoesfinteriana. Incluyó a 33 niños (28 mujeres). En la mayoría de los casos, el reflujo era de bajo grado y bilateral. Tres tipos de tratamiento fueron utilizados: reimplante, reeducación y tratamiento médico con medidas higiénico-dietéticas (micciones frecuentes y completas, disminución de la ingesta hídrica por la tarde, tratamiento sintomático del estreñimiento, profilaxis antibiótica y anticolinérgicos: oxibutinina). Este estudio tan solo permitió señalar que en niños con RVU y disineria vesicoesfinteriana probablemente la cirugía no debía estar indicada como primera opción<sup>129</sup>.

En otro trabajo se valoró el impacto del biofeedback en 25 niñas neurológicamente normales con RVU y disineria vesicoesfinteriana externa. Documentó la relación entre ambas entidades para determinar si el biofeedback puede afectar a la resolución del RVU. Todas las niñas recibieron profilaxis antibiótica y simples modificaciones del comportamiento: micciones frecuentes o doble micción, mejoría de la higiene y adecuado control de la función intestinal con dieta. Recibieron una media de siete sesiones de biofeedback (intervalo 2-20). No se utilizaron anticolinérgicos<sup>130</sup>.

En este trabajo se evidenció que la tasa de resolución espontánea del RVU de estos pacientes fue considerablemente superior a las tasas de resolución históricas del RVU en la población general<sup>130</sup>, teniendo en cuenta las curvas de resolución espontánea publicadas en 1997 por el Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel<sup>16</sup>.

En un tercer estudio prospectivo, se valoró si el tratamiento de contracciones involuntarias influía en la recurrencia de infecciones de orina y en la resolución del RVU. Incluyó 62 pacientes que recibieron profilaxis mientras el RVU persistió; se trató el estreñimiento y se redujo la ingesta de líquidos (para evitar la sobredistensión vesical); y los pacientes con contracciones no inhibidas fueron tratados, además, con anticolinérgicos. El periodo de seguimiento fue de 1,5 a 7 años, con un valor medio de 3,9 años para los niños en los que persistió el reflujo. Todos los niños fueron sometidos a estudio urodinámico y en función del mismo se consideraron tres grupos:

- Grupo 1: n = 26 niños (43 uréteres con reflujo) con contracciones involuntarias (CI) mantenidos satisfactoriamente en tratamiento anticolinérgico.
- Grupo 2: n = 8 niños (12 uréteres con reflujo) con contracciones involuntarias que fallaron en la toma de la medicación anticolinérgica.
- Grupo 3: n = 28 niños (47 uréteres con reflujo) con hallazgos cistométricos normales.

Los resultados fueron los siguientes: la ITU se desarrolló en 29 niños (46%) mientras recibían profilaxis antibiótica correspondiente a 16% en el grupo 1, 63% en el grupo 2, y 71% en el grupo 3. Estos datos fueron significativos ( $p < 0,001$ ).

La tasa de resolución del RVU fue la siguiente: 44% en el grupo 1, 33% en el grupo 2, y 17% en el grupo 3. En el grupo 1, además, se observó mejoría a grado I en el 16% de los pacientes sin observar mejoría en los grupos 2 y 3.



La comparación de tasa de resolución del reflujo en niños con contracciones involuntarias tratados y controles normales fue significativa ( $p < 0,05$ ). La vejiga inestable es un hallazgo pronóstico importante en niños con RVU, y cuando se trata con éxito puede alterar el curso de la enfermedad en un número significativo de pacientes y hacer innecesario el tratamiento quirúrgico del reflujo<sup>131</sup>.

#### Actualización 2014

En primer lugar tenemos dos GPC sobre RVU. En la primera de ellas, la GPC de la AUA de 2010, el grupo elaborador de dicha GPC aun reconociendo la falta de estudios de calidad, hace unas recomendaciones mediante consenso, dándole una gran importancia a este factor. En ausencia de unos ensayos clínicos de calidad, existe unanimidad en reconocer el importante papel que puede jugar este factor en todo el proceso de ITU, evolución del RVU y sus consecuencias. En su recomendación insisten en investigar la existencia de síntomas clínicos de disfunción vesical, y hacer tratamiento individualizado preferiblemente antes de cualquier tipo de intervención quirúrgica<sup>57</sup>.

En la segunda, GPC de la Asociación Europea de Urología, basan sus recomendaciones en el estudio sueco de RVU sin aportar nada nuevo<sup>121</sup>.

En el estudio citado, de casos y controles, se analiza la prevalencia de la disfunción del tracto urinario inferior en niños con RVU grados III y IV, así como su relación con la mejoría del RVU, el daño renal y las infecciones de orina. Se encontró una diferencia significativa ( $p=0,002$ ) en cuanto a la resolución espontánea RVU, observada en el 22% de los pacientes con disfunción del tracto urinario inferior y en un 56 %de los pacientes con función vesical normal. Concluyen que 1/3 de los niños con RVU de alto grado tienen disfunción del tracto urinario inferior tras alcanzar la continencia, principalmente problemas en la fase de vaciado. La disfunción se asocia con RVU persistente y daño renal<sup>59</sup>.

En otro estudio controlado de niños con RVU, evalúa el efecto de la administración de alfa-bloqueantes en la resolución del RVU y en los parámetros urodinámicos de niños con RVU primario y disfunción primaria del cuello vesical. Se encontró una disminución significativa del grado de reflujo a los 6 meses y al año de seguimiento, en el grupo tratamiento comparado con el grupo placebo ( $p=0,016$  a los 6 meses y  $p=0,002$  a los 12 meses). Concluyen que el tratamiento con alfa-bloqueantes en paciente con disfunción primaria del cuello vesical podría ayudar a resolver RVU de bajo grado. Esta disfunción debe considerarse en pacientes con RVU resistente al tratamiento y en determinados casos estaría indicada la realización de estudio urodinámico<sup>58</sup>.

Aunque los estudios que describen la asociación entre el RVU y la disfunción vesical en los niños mayores son numerosos, los niveles de evidencia que trascienden de los mismos son bajos. Ello se debe a que la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes en cuanto a las características del reflujo y al tipo de tratamiento seguido (medidas higiénico-dietéticas, profilaxis antibiótica, anticolinérgicos, etc.).





Por otro lado, en la mayoría de los estudios estos pacientes son tratados con anticolinérgicos, sin que se pueda valorar la historia natural del reflujo ni el efecto de la disfunción sobre el inicio y la evolución del mismo.

Son necesarios nuevos estudios que expliquen con mayor exactitud cuál es la verdadera relación entre estas tres variables.

Dichos estudios deberán buscar además, si existe algún lazo de unión entre las disfunciones detectadas en los primeros meses de la vida y las halladas en los niños más mayores.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

El tratamiento anticolinérgico de la disfunción vesical puede evitar infecciones urinarias y el tratamiento quirúrgico en algún caso<sup>131</sup>. 3

La resolución espontánea del RVU es menor en niños con disfunción vesical e intestinal o con disfunción del tracto urinario inferior por alteraciones en la fase de vaciado<sup>57-59</sup>. 3

**RECOMENDACIÓN**

2014

En niños con RVU y evidencia clínica de disfunción vesical, está indicado el tratamiento de las mismas, sin que haya evidencia para poder recomendar un tratamiento específico. D

**4.5 Tratamiento del RVU. Cambio de tratamiento**

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

**Actualización 2014**

- 1 RS<sup>103</sup>
- 3 GPC<sup>57,121,132</sup>
- 1 ECA<sup>1,133</sup>

**Cambio en la recomendación**

**Actualización 2014**

Se ha analizado la eficacia de las opciones terapéuticas del RVU con respecto a tres variables clínicas relevantes: la aparición de infecciones urinarias, el desarrollo de cicatrices renales y la preservación de la función renal.

De forma secuencial, el abordaje del niño con RVU primario, contempla tres opciones básicas, más o menos intervencionistas:

- Conducta expectante, sin tratamiento antibiótico profiláctico.
- Profilaxis antibiótica continua por periodos prolongados.
- Corrección quirúrgica, por endoscopia o técnica tradicional, y asociada o no profilaxis antibiótica simultánea.

Del análisis efectuado se desprende que todas las opciones, intervencionistas y conservadoras, obtenían resultados muy similares de forma inicial.

Pero en la práctica clínica pueden surgir dudas sobre la conveniencia de realizar un cambio de opción terapéutica en el momento en que alguna de estas variables pronósticas se afecte a lo largo del seguimiento.

Para ello hemos buscado estudios que plantearan una estrategia estratificada o secuencial del tratamiento. Es decir: en niños afectados de RVU y en tratamiento conservador, expectante o con profilaxis antibiótica continua, ¿cuándo deberíamos cambiar de opción terapéutica ante la evolución del cuadro?

No existe ningún ensayo clínico que haya comparado dos estrategias diferentes de tratamiento secuencial de pacientes con RVU, para poder llegar a conclusiones con una sólida evidencia científica. Por tanto deberemos basarnos en datos obtenidos de estudios con un diseño estático del tratamiento (antibiótico frente a conducta expectante, o antibiótico frente a corrección quirúrgica) para poder racionalizar alguna conducta secuencial.

Existen varios documentos que presentan algoritmos de tratamiento secuenciado basado en opinión de expertos y consenso del grupo editor.

El primero de estos documentos elaborado por la Sociedad Sueca de Medicina en 1999<sup>134</sup> recomienda de forma general el inicio de tratamiento con medidas conservadoras, expectante en reflujo no dilatados, y con profilaxis antibiótica en reflujo dilatado superior al grado III. Se recomienda individualizar la indicación inicial en casos de reflujo de alto grado bilaterales y sobre todo en niñas. En los demás pacientes, en caso de presentar PNA de repetición, se aconseja ofrecerles la posibilidad de corrección quirúrgica de forma tradicional o por vía endoscópica. En cualquier caso, se recomienda individualizar la recomendación.

En 2010 la Asociación de Urología Americana presenta una nueva GPC sobre el manejo del RVU en el niño. Se trata de una GPC realizada con buena metodología y que aborda el tratamiento secuencial. La fuerza de las recomendaciones se estratifica en tres niveles (estándar, recomendado y opcional). Tiene en cuenta como variables de riesgo la edad, el grado de reflujo y la bilateralidad, el daño renal y la asociación de trastornos funcionales miccionales<sup>57</sup>.

En el manejo inicial del paciente, considera que en los lactantes menores de un año con RVU diagnosticado tras ITU febril o con RVU dilatado debe iniciarse profilaxis antibiótica (recomendado) y en los



lactantes con reflujo de grado I-II, la profilaxis antibiótica sería solo opcional. En niños mayores de un año, sin clínica de disfunción miccional acompañante, recomienda de forma opcional las tres aproximaciones: expectante, profilaxis antibiótica o corrección quirúrgica.

Con respecto a un cambio en la estrategia inicial de tratamiento, la GPC lo fundamenta en la aparición de ITU febriles por el riesgo de desarrollar nuevo daño renal. Realiza dos recomendaciones y tres conductas opcionales. En un niño con RVU manejado con profilaxis antibiótica que realice una ITU febril, se recomienda la corrección quirúrgica, se puede considerar opcional cambiar de antibiótico si no hay daño renal. En un niño con conducta expectante que sufre una ITU febril, se recomienda iniciar profilaxis, y puede ser opcional incluso ante una ITU afebril. La opción quirúrgica siempre será una posibilidad opcional, según opinión de los padres tras considerar comorbilidades, independientemente de la presencia de nuevas ITU.

Como vemos la GPC de la AAU recomienda ir subiendo el grado de intervencionismo en el manejo del niño con RVU, determinado por la aparición de nuevas ITU febriles.

Tras esta GPC han aparecido dos nuevos documentos de síntesis sobre el tema, pero que no aportan datos nuevos para producir cambios significativos en las recomendaciones efectuadas.

En el informe técnico del subcomité de la AAP del 2011 sobre la infección urinaria en el niño, se incluyen 4 metanálisis realizados mediante análisis de subgrupos, en los que se agrupan pacientes con RVU de grado I, II, III o IV. Ninguno de los metanálisis muestra un efecto beneficioso en cuanto a la disminución del número de ITU febriles con el empleo de la profilaxis antibiótica continua con respecto a la conducta expectante<sup>132</sup>.

En el metanálisis de la Colaboración Cochrane, que incluye un número similar de estudios, pero que no los fragmenta según grado de reflujo, para no perder potencia estadística, los resultados son algo diferentes<sup>103</sup>. Al analizar el efecto de la profilaxis sobre la aparición de ITU febril, en un amplio número de niños con RVU (946), no encuentran efecto, RR 0,77 (IC95%: 0,47 a 1,24). Sin embargo cuando analiza el efecto de la profilaxis sobre la prevención de la progresión o aparición de nuevo daño renal, sobre un total de 446 pacientes provenientes de tres estudios, el resultado es beneficioso, RR 0,35 (IC95%: 0,15 a 0,8). De los datos de la revisión Cochrane se deduciría una conducta prudente con la profilaxis ya que puede proteger del daño renal.

En este metanálisis se compara además la eficacia de un enfoque inicial conservador con profilaxis antibiótica, frente a la corrección quirúrgica. Los principales resultados demuestran que no existieron diferencias en cuanto al número total de infecciones urinarias (37,7% frente a 38,4%), aunque los niños operados mostraron menos episodios de pielonefritis, RR 0,43 (IC95%: 0,27 a 0,7). En los dos únicos ensayos que comparaban el uso de antibióticos frente a la corrección del reflujo por endoscopia, los resultados a dos años no mostraron ningún efecto beneficioso con respecto a ITU febril o aparición de daño renal, RR 0,73 (IC95%: 0,15 a 3,60) y RR 2,09 (IC95%: 0,66 a 6,61) respectivamente. Existe una alta evidencia de que la corrección quirúrgica no supone ninguna ventaja con respecto a la



protección de la función renal a largo plazo, analizado como formación de nuevas cicatrices renales, progresión de las mismas, aparición de HTA o progresión a insuficiencia renal, RR 1,09; 0,99; 0,93; 1,07 respectivamente<sup>103</sup>.

El grupo de urología pediátrica de la Asociación Europea de Urología, en el año 2012, ha elaborado una nueva guía para el manejo del RVU en edad pediátrica. La guía, por su estructura, corresponde en realidad a un documento de consenso de un panel de expertos, ya que carece de la metodología de una GPC basada en la evidencia. De este documento es interesante el esfuerzo por intentar estratificar el manejo de los pacientes de acuerdo a factores de riesgo iniciales: edad, grado de reflujo y lateralidad, daño renal y disfunción vesical. Durante el primer año de vida, todos los lactantes deberían seguir profilaxis antibiótica continua, independientemente del grado de reflujo u origen del mismo, hasta estar seguros de que no asocian una disfunción vesical. A partir del año consideran pacientes de alto riesgo los que presentan RVU dilatado (IV/V) y daño renal, con o sin disfunción vesical asociada. En estos casos recomiendan corrección quirúrgica. En caso de riesgo moderado, es decir RVU dilatado sin daño renal, el manejo inicial puede ser con profilaxis antibiótica y cambiar de opción si ITUs febriles. En pacientes con RVU no dilatado y sin daño renal, la aproximación puede ser expectante o con profilaxis antibiótica<sup>121</sup>. En realidad defienden posturas de tratamiento agresivas, pasado el primer año de vida, para los pacientes más comprometidos.

Como vemos no hay un acuerdo global entre las diferentes guías, aunque la mayoría iniciará un tratamiento conservador, la modificación del mismo se verá promovido por la aparición de ITU febril recurrente o factores de riesgo tales como la lesión renal o RVU dilatado. Los únicos datos con elevada calidad metodológica para el manejo de población pediátrica con RVU a largo plazo, son los que provienen de antiguos ensayos clínicos que permitieron sacar conclusiones tras mantener una misma opción terapéutica por periodos muy prolongados, como los incluidos en el International Reflux Study in Children<sup>107</sup>. En general, el beneficio de iniciar tratamientos más intervencionistas, se refleja con ventajas clínicas de baja intensidad (NNT de 33 para la profilaxis y el daño renal y NNT de 8 para la ITU febril y la corrección quirúrgica)<sup>103</sup>.

Hemos revisado un nuevo estudio correspondiente con un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y controlado con placebo, que compara la eficacia de la profilaxis antibiótica en niños con RVU y que no está incluido en las revisiones anteriores<sup>1</sup>. Este trabajo también está incluido en el capítulo 4.3. El estudio incluye 607 niños (92% niñas) con RVU de grado I-IV, reclutados tras una primera o segunda ITU febril (85,8% o ITU afebril (14,2%). Un grupo recibió tratamiento profiláctico con cotrimoxazol durante 2 años, y se comparó con un grupo control que recibió placebo. Los niños que recibieron profilaxis presentaron menos ITU febriles o sintomáticas (12,8% frente a 25,4%), aunque no se modificó la aparición de nuevas cicatrices en el DMSA (8,2% frente a 8,4%) a los dos años.

El número de ITU por E. Coli resistente fue superior en el grupo que tomaba profilaxis con respecto al control (63,3% frente a 19,3%). Encontraron similares hallazgos con respecto a otros gérmenes resis-



tentes causantes de las ITU posteriores. Las cifras obtenidas fueron de un 68,4% en el grupo que había tomado profilaxis y 24,6% en el grupo placebo.

La profilaxis antibiótica en el subgrupo de pacientes con disfunción vesical o intestinal, ofreció resultados estadísticamente significativos en la reducción del número de recurrencias de ITU, tanto si la disfunción existía al inicio del estudio o si se constató a lo largo del mismo HR 0,21 (IC95%: 0,08 a 0,58) y HR 0,36 (IC95%: 0,18 a 0,73) respectivamente. En ausencia de alteraciones funcionales vesicales o del intestino, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre realizar o no profilaxis antibiótica.

No hubo diferencias en otros posibles efectos adversos<sup>1</sup>.

De este estudio podemos decir que evidentemente hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de la profilaxis antibiótica continuada, pero de dudosa significación clínica ya que no demuestra ningún riesgo de incremento de cicatrices y por otra parte se corre el riesgo de incrementar notablemente las resistencias bacterianas.

Además, son datos inconsistentes con los anteriores estudios, por lo que su interpretación deberá ser prudente.

De todas formas, el diseño de todos estos estudios se fundamenta en poblaciones muy homogéneas de niños diagnosticados de RVU tras una primera ITU febril. Dadas las actuales recomendaciones de estudio por imagen de los niños con infecciones urinarias febriles, mucho más restrictivas en el uso de pruebas que supongan radiación, las características de la población de niños con RVU puede variar. Sería lógico pensar que van a diagnosticarse niños con factores de riesgo añadido, es decir con cicatrices ya establecidas o RVU dilatados. Por tanto puede ser prudente ser más intervencionista en estas nuevas poblaciones seleccionadas. Considerando todos estos hechos recomendaríamos una actitud de incremento progresivo de la intervención, según la aparición de nuevas ITU febriles o cicatrices renales.

Lo que queda claro es que nos movemos en un escenario clínico de incertidumbre, con escasas evidencias científicas que justifiquen cambios en el tratamiento. En esta situación el cambio de opción terapéutica también puede verse influido por la opinión de los pacientes, que pueden preferir modelos más resolutivos o menos agresivos.

La opinión de los padres frente a las diversas opciones terapéuticas puede ser muy variable y posiblemente esté influida por el tipo de información. Existe un trabajo en el que hasta el 80% de los padres de niños con reflujo grado III elegían de forma inicial la corrección quirúrgica endoscópica<sup>135</sup>. Sin embargo, en otro estudio, la mayoría de los padres elegían como opción inicial durante un periodo de tres a cuatro años la opción conservadora<sup>136</sup>.

En un nuevo ensayo que afrontaba tres ramas de tratamiento, conducta expectante, profilaxis antibiótica o corrección endoscópica más antibióticos, todos los padres mostraron un igual grado de satisfacción con la opción que les había tocado, aunque aparecieran ITU febriles o cicatrices, posiblemente porque habían recibido una información exhaustiva y de calidad<sup>133</sup>. Indudablemente, la opinión de los



padres deberá tenerse en cuenta, aunque puede estar muy condicionada por la información real recibida y por la idea que puedan tener sobre la influencia de una opción en la calidad de vida de sus hijos.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
Mantener una opción terapéutica conservadora o intervencionista, sin modificación desde el inicio, por periodos prolongados de tiempo (hasta 10 años), no modifica la progresión o aparición de nuevas cicatrices renales, ni altera el funcionalismo renal, ni modifica el número de infecciones, comparando una y otra opción inicial <sup>103</sup> .	1++
Asumiendo una aparición de un 8% de progresión o aparición de nuevo daño renal en niños con RVU durante 5 años de seguimiento, sería necesario iniciar tratamiento profiláctico continuo en 33 pacientes manejados con conducta expectante para prevenir progresión de daño renal <sup>103</sup> .	1++
Asumiendo una incidencia de un 18% de ITU en niños con RVU durante 2 años de seguimiento, serían necesario iniciar profilaxis antibiótica continua en 8 pacientes (IC95%: 5 a 16) manejados con conducta expectante para prevenir una recurrencia de ITU <sup>1</sup> .	1++
La profilaxis antibiótica en pacientes con disfunción vesical o intestinal, demostró una disminución, en el tiempo, del número de recurrencias de ITU, tanto si la disfunción existía al inicio del estudio o si se constató a lo largo del mismo, HR 0,21 (IC95%: 0,08 a 0,58) y HR 0,36 (IC95%: 0,18 a 0,73) respectivamente <sup>1</sup> .	1++
Las ITU recurrentes por E. Coli resistente fueron más frecuentes en el grupo que tomaba profilaxis con respecto al grupo placebo (63,3% frente a 19,3%) respectivamente. Las ITU recurrentes por gérmenes resistentes y distintos a E. Coli, fueron más frecuentes en el grupo profilaxis (68,4% y 24,6%) respectivamente <sup>1</sup> .	1++
No se demostró la aparición de nuevo daño renal en la Gammagrafía renal con DMSA a los dos años de seguimiento entre el grupo profilaxis y el grupo placebo (8,2% frente a 8,4%) respectivamente <sup>1</sup> .	1++
Asumiendo una incidencia de un 20% de UTI en niños con RVU durante 5 años de seguimiento, serían necesarias 8 intervenciones quirúrgicas para prevenir una pielonefritis <sup>103</sup> .	1++



No existen evidencias de tratamiento escalonado del reflujo, según evolución. Paneles de expertos difieren en sus recomendaciones, aunque consideran ir incrementando el grado de intervencionismo, según la aparición de nuevas ITUs febriles, sobre todo en pacientes con reflujo dilatados y cicatrices renales <sup>57,121,134</sup> .	3
La opinión de los pacientes con respecto a la opción terapéutica inicial no es homogénea, por lo que la información deberá ser lo más amplia y realista posible para ayudar a la toma de decisiones <sup>133,135,136</sup> .	3

**RECOMENDACIONES**

<b>2014</b>	Se recomienda iniciar tratamiento con profilaxis antibiótica continua en los niños con RVU manejados inicialmente con conducta expectante en caso de ITU recurrentes febriles, signos de disfunción vesical o progresión del daño renal.	B
<b>2014</b>	Se recomienda valorar el tratamiento quirúrgico en los niños con RVU manejados inicialmente con profilaxis antibiótica continua en caso de ITU recurrentes febriles o progresión del daño renal.	B
	Ante el fracaso del tratamiento inicial, debe ofrecerse información exhaustiva sobre las opciones terapéuticas a los pacientes y a sus padres, abundando en la posibilidad de la resolución espontánea del RVU y del alto porcentaje de resolución del RVU mediante tratamiento endoscópico. Además, debería explicarse que la resolución del reflujo no influye en la aparición del daño renal con complicaciones graves.	D

**4.6 Tratamiento del RVU. Estudio urodinámico previo**

**PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

**Actualización 2014**

- 1 GPC<sup>57</sup>
- 1 ECA<sup>58</sup>
- 1 estudio casos y controles<sup>59</sup>

### Sin cambios en la recomendación

Aunque en el niño sea más difícil reproducir fielmente el funcionalismo vesical, debido a que el estudio urodinámico es una técnica invasiva y suele acompañarse de una menor colaboración del paciente —colaboración que es necesaria para llegar a un correcto diagnóstico—, el estudio urodinámico es pieza clave en la valoración de la disfunción vesical del niño. Esta dificultad la señala Koff, por ejemplo, que describe un 30% de los niños con inestabilidad vesical que no tienen síntomas miccionales y un 20% de los niños con síntomas irritativos en los que no demuestran contracciones no inhibidas<sup>137</sup>.

De todas formas, una correcta anamnesis y estudios no invasivos (flujometría, valoración del residuo, grosor de la pared vesical mediante ecografía, etc.) pueden ayudarnos a orientar el cuadro.

Para intentar responder a este tema se han seleccionado tres artículos, alguno de los cuales se ha comentado ya en apartados anteriores.

Entre estos artículos destaca un estudio de serie de casos en el que se analizó la influencia de las alteraciones funcionales vesicales o intestinales en la historia natural o el tratamiento del RVU, proponiendo el término *síndrome de eliminación disfuncional* como diagnóstico de los pacientes en los que se asocian ambos problemas. Estudiaron a 143 niños con RVU primario corregido espontáneamente o tras tratamiento quirúrgico. En niños que presentaban síndrome de eliminación disfuncional, el tiempo necesario para la resolución del reflujo fue mayor. También era mayor en ellos la frecuencia de aparición de ITU, antes y después del tratamiento quirúrgico, así como la aparición de otras complicaciones tras el reimplante ureteral. El estudio recomienda la valoración y tratamiento de estas disfunciones, lo que disminuiría el número de ITU y de indicaciones quirúrgicas<sup>116</sup>.

En otro trabajo se estudió en 102 niños, durante cinco años, de manera prospectiva, la influencia de la inestabilidad vesical, diagnosticada mediante estudio urodinámico, en la evolución de los niños con tratamiento médico o conservador del RVU. Se halló inestabilidad vesical en el 40%. En los que la presentan, la frecuencia de RVU resueltos fue menor (57% frente a 67%) y tuvieron más ITU (34% frente a 18%). El estudio concluía recomendando la realización del estudio urodinámico. Cuando la inestabilidad vesical se trató con anticolinérgicos se obtuvieron los mismos resultados con el tratamiento quirúrgico que en vejigas normales. La ITU también fue más frecuente en los niños con inestabilidad vesical<sup>138</sup>.

Por último, analizamos un estudio prospectivo de 115 niños de cinco años de duración para ver si el tratamiento de la disfunción vesical asociada al reflujo de alto grado influía en la tasa de resolución del RVU y el número de ITU. En 20 pacientes se realizó cateterismo vesical intermitente hasta los cuatro años. Encontraron una elevada capacidad vesical en estos niños así como orina residual, sobre todo en niños entre uno y dos años. El RVU se resolvió espontáneamente a los cuatro años en un solo caso. En 18 se realizó tratamiento quirúrgico. El estudio concluía que el tratamiento de la disfunción vesical (manifestada con un aumento de la capacidad vesical y fallo de vaciado) no influyó en la resolución del RVU, aunque sí parece que hubo menos ITU con el tratamiento<sup>69</sup>.





#### Actualización 2014

En los últimos años tras la publicación de esta GPC han aparecido algunos estudios relacionados con la pregunta en cuestión.

En primer lugar tenemos la GPC de RVU de la AUA. Refiere que la disfunción vesical e intestinal influye en aspectos importantes del manejo del RVU, como la aparición de ITUs, la resolución espontánea y la eficacia del tratamiento quirúrgico. Consideran que el tratamiento de la disfunción vesical dentro del manejo global del RVU se fundamenta en cuatro observaciones de la literatura: 1) el riesgo de ITU febril en niños con RVU y profilaxis antibiótica es mayor en aquellos con (44%) que sin (13%) disfunción vesical e intestinal. 2) La tasa de resolución del RVU a los 24 meses del diagnóstico es menor en niños con (31%) que sin (61%) disfunción vesical e intestinal. 3) La tasa de curación tras el tratamiento endoscópico es menor en niños con, que sin, disfunción vesical e intestinal pero no se encontraron diferencias en la cirugía abierta. 4) La tasa de infección postoperatoria es mayor en niños con (22%) que sin (5%) disfunción vesical e intestinal. Aunque existen pocos datos acerca del impacto que tiene el tratamiento de la disfunción vesical e intestinal en el RVU, en la guía se recomienda el tratamiento de la disfunción vesical e intestinal si existe evidencia clínica de la misma, preferiblemente antes del tratamiento quirúrgico del RVU. En la guía se especifica que no existen datos acerca del papel del estudio urodinámico<sup>57</sup>.

No hemos encontrado publicaciones donde se estudie específicamente la necesidad de realizar estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico en pacientes con RVU. Destacaremos tres estudios que analizan la relación del RVU con la disfunción vesical.

Dentro del «Swedish Reflux Trial in Children» se realiza un estudio de casos y controles para investigar la prevalencia de la disfunción del tracto urinario inferior en niños con RVU grados III y IV, así como su relación con la mejoría del RVU, el daño renal y las infecciones de orina. Se encontró una diferencia significativa ( $p=0,002$ ) en cuanto a la resolución espontánea del RVU, observada en el 22% de los pacientes con disfunción del tracto urinario inferior y en un 56 %de los pacientes con función vesical normal. Concluyen que un tercio de los niños con RVU de alto grado tienen disfunción del tracto urinario inferior tras alcanzar la continencia, principalmente problemas en la fase de vaciado. La disfunción se asocia con RVU persistente y daño renal<sup>59</sup>.

Un ECA evalúa el efecto de la administración de alfa-bloqueante en la resolución del RVU y en los parámetros urodinámicos de niños con RVU primario y disfunción primaria del cuello vesical. Se encontró una disminución significativa del grado de reflujo a los 6 meses y al año de seguimiento, en el grupo tratamiento comparado con el grupo placebo ( $p=0,016$  a los 6 meses y  $p=0,002$  a los 12 meses). Concluyen que el tratamiento con alfa-bloqueantes en paciente con disfunción primaria del cuello vesical podría ayudar a resolver RVU de bajo grado. Esta disfunción debe considerarse en pacientes con RVU resistente al tratamiento y en determinados casos estaría indicada la realización de estudio urodinámico<sup>58</sup>.



El grupo elaborador de la guía, al igual que comentó en la pregunta nº 9, considera que aun cuando no haya estudios dirigidos a contestar a esta pregunta, la disfunción del tracto urinario inferior es un factor a tener en cuenta cuando tenemos que tratar a niños con RVU y por lo tanto investigar síntomas y signos clínicos de dicha disfunción e individualizar en función de esto los estudios urodinámicos.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Algunos pacientes con RVU presentan además una patología de disfunción vesical que puede ser la causa del RVU y de su persistencia tras el tratamiento. La disfunción vesical se puede sospechar por la clínica y por la ecografía. El tratamiento médico de la disfunción vesical evitaría algunos fracasos del tratamiento quirúrgico<sup>57-59,69,116,138</sup>.

3

#### RECOMENDACIONES

No se recomienda realizar estudio urodinámico como exploración inicial en todos los casos de RVU.

D

Se deben realizar estudios urodinámicos a aquellos pacientes con RVU en los que se detecten anomalías vesicales funcionales en la anamnesis o en el estudio ecográfico o cistográfico, y en casos en los que fracase el tratamiento quirúrgico.

D

## 4.7 Tratamiento del RVU. Tratamiento quirúrgico o endoscópico

### PREGUNTAS PARA RESPONDER

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más eficaz y seguro: reimplante tradicional o endoscópico?

#### Actualización 2014

1 GPC<sup>57</sup>

2 RS<sup>139,140</sup>

1 ECA<sup>141</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

El tratamiento endoscópico del RVU primario ha ido sustituyendo progresivamente al tratamiento quirúrgico a cielo abierto, más resolutivo, pero con mayor morbilidad y coste, solo indicado ya cuando fracasa el primero o en determinados casos de patología asociada.



Nos planteamos cuál puede ser el mejor tratamiento en casos de RVU primario, excluyendo por tanto los casos de RVU en pacientes con válvulas de uretra posterior, vejiga neurógena, divertículos, disfunción vesical clara, megauréteres, duplicaciones, fallos en la cirugía antirreflujo y ureteroceles.

Resulta de gran dificultad encontrar en la bibliografía cohortes de pacientes uniformes para poder analizar con altos grados de evidencia los resultados de la cirugía, ya que en los resultados pueden influir, entre otros, los siguientes factores:

aspecto del meato ureteral, localización del meato ureteral, volumen del expansor inyectado, modificación del volumen inyectado, migración, longitud del tunel submucoso, aspecto de la mucosa vesical (inflamada, etc.), grado de reflujo, tipo de reflujo (activo, pasivo), edad del paciente, estabilidad vesical, descoordinación de vaciado y experiencia del cirujano.

Con objeto de responder a esta cuestión se seleccionaron dos estudios.

El primer estudio agrupa una RS de casos correspondiente a 5.527 pacientes y 8.101 uréteres. Después de una primera intervención, los porcentajes de resolución del reflujo fueron, para grados I y II, 78,5%; grado III, 72%; grado IV, 63%; y grado V, 51%. Si la primera inyección fracasó, la segunda tuvo un porcentaje de éxitos del 68% y la tercera 34%. El porcentaje de éxitos acumulado tras una o más inyecciones fue del 85%. El porcentaje de éxitos fue menor en sistemas dobles (50%) frente a simples (73%), y en vejiga neurógena (62%) frente a normal (74%). En los pacientes en los que persistía el RVU tras tratamiento quirúrgico abierto se pudo realizar un tratamiento endoscópico con éxito en el 65% de los casos. El tratamiento quirúrgico abierto tuvo un porcentaje medio de éxitos muy elevado, según se señala en la revisión (86 trabajos; 8.563 uréteres): 99% de éxitos en grado I; 99,1% en grado II; 98,3% en grado III; 98,5 en grado IV; y 80,7% en grado V<sup>142</sup>.

El segundo trabajo, también una RS, concluyó que el tratamiento endoscópico —uno o varios intentos— era igual de efectivo y con menor número de complicaciones que la cirugía abierta para los RVU de grado I, II y III. El tratamiento endoscópico era el recomendado para los RVU de grado I, II y III, sin que se encuentren diferencias entre los distintos tipos de sustancias.

En RVU de alto grado, los diversos autores relacionan el buen resultado con la técnica quirúrgica empleada y la remodelación o no del uréter. Cuando se asocia la técnica del remodelaje por asociación de megauréter y reflujo, el porcentaje de éxitos baja al 87%. No se han encontrado diferencias significativas entre las distintas técnicas quirúrgicas a cielo abierto ni se ha descrito el sangrado en el tratamiento endoscópico<sup>143</sup>.

Aunque tras su lectura crítica se rechazaron varios estudios, se mencionan algunos de ellos que permiten ponderar diversos aspectos de las distintas intervenciones. Como complicaciones del tratamiento quirúrgico a cielo abierto figuran la aparición de RVU contralateral, que se presenta para algunos autores con la disfunción de vaciado y sin relación con la edad, grado de RVU o técnicas quirúrgicas<sup>16,144-146</sup>. También puede presentarse una obstrucción en el postoperatorio inmediato, por edema,



que se suele resolver espontáneamente. El porcentaje de obstrucción ureteral que precisa reintervención tras cirugía abierta varía del 0,3% al 9,1%, con una media del 2%<sup>16,147</sup>. La infección de la herida se produce en alrededor del 1% de los pacientes operados<sup>148,149</sup>. El dolor, que no está recogido habitualmente en las publicaciones, quizá por ser difícil de cuantificar, es un problema no totalmente resuelto en la cirugía convencional<sup>150,151</sup>. También ha sido descrita una disfunción vesical, hasta en un 6,5% de los casos para la técnica de Lich-Gregoir, por ejemplo, que suele ser transitoria, por probable lesión de los nervios pélvicos en la disección que se realiza<sup>146,152</sup>.

El tratamiento endoscópico ofrece enormes ventajas, por lo que su indicación ha ido ampliándose progresivamente. El porcentaje de éxitos aparece relacionado con el grado de RVU, resuelve con éxito reflujos de alto grado, aunque con un porcentaje de éxitos menor: 58% con grado IV y V con una inyección y 26% más con más de una<sup>153,154</sup>.

Otro autor<sup>155</sup> ofrece cifras más altas: el tratamiento endoscópico ha resuelto el 99% de los reflujos grado I, el 98,4% de los grado II, 97,6% de los grado III, 87,8% de los grado IV y 83,8% de los grado V, en un gran estudio multicéntrico (8.322 niños y 12.251 uréteres). Y sin apenas efectos secundarios. Años después, el mismo autor señala una cifra de curaciones en RVU de alto grado mucho mayores: se trata de una revisión de una serie de casos del mismo centro, con 1.101 uréteres tratados endoscópicamente, que incluye 457 uréteres con reflujo grado IV y 29 con grado V. Refiere una tasa de curación del 100% con dos inyecciones en el grado IV, y con tres en el grado V, sin complicaciones. Tras análisis de regresión logística multivariante, determina que el alto grado de RVU y la menor edad tienen significativamente más fracasos en la primera inyección<sup>156</sup>.

Como queda dicho, el éxito del tratamiento endoscópico está relacionado también con la presencia de disfunción vesical<sup>144,157-162</sup>, y también, de manera estadísticamente significativa, con el grado de dilatación ureteral<sup>163,164</sup>. Las cifras de obstrucción son menores con el tratamiento endoscópico que con la cirugía abierta<sup>155,165</sup>.

Por otra parte, en los pacientes en los que persiste el RVU tras varios tratamientos endoscópicos, se puede realizar un tratamiento quirúrgico abierto sin incidencias.

Aunque solo el dextranmero con ácido hialurónico ha sido aprobado por la FDA estadounidense, varios autores señalan que no encuentran diferencias entre las distintas sustancias inyectadas respecto a la resolución del RVU o la aparición de efectos secundarios<sup>142,143,166,167</sup>.

## Actualización 2014

No hemos encontrado estudios prospectivos que comparen los dos tipos de tratamiento.

La GPC de la AUA del año 2010 indica que las modalidades quirúrgicas para el tratamiento del RVU incluyen la cirugía abierta, intravesical y extravesical, (no se incluyen métodos laparoscópicos por falta de estudios) y la cirugía endoscópica, que consiste en la inyección subureteral o intraureteral de



sustancias de relleno. La tasa de éxito es del 98,1% (IC95%: 95,1 a 99,1) para la cirugía abierta. La tasa de curación tras tratamiento endoscópico es menor en niños con disfunción vesical e intestinal, pero no hay diferencias en la cirugía abierta. La incidencia de ITU tras cirugía abierta o endoscópica fue 22,6% de niños con disfunción vesical e intestinal frente a 4,8% para aquellos sin disfunción. En el 0,4% de las cirugías apareció obstrucción. En esta guía recomiendan que en pacientes con profilaxis antibiótica e ITUs febriles deba considerarse la cirugía abierta de reimplante ureteral o la inyección endoscópica de sustancias de relleno con intención curativa. Ensayos clínicos prospectivos randomizados muestran una reducción del número de ITUs febriles en pacientes sometidos a cirugía abierta comparados con aquellos que recibieron profilaxis nocturna<sup>57</sup>.

En una revisión sistemática sobre la efectividad de las opciones terapéuticas del RVU primario, concluyen que el tratamiento médico y el quirúrgico presentan la misma efectividad en la resolución de los grados I, II y III de RVU. El manejo endoscópico es igual de efectivo que la cirugía abierta, con menos efectos secundarios, sin haber encontrado diferencias entre las distintas sustancias analizadas para la inyección. Para los reflujo de alto grado no existen evidencias suficientes que aconsejen o desaconsejen cualquiera de los tratamientos. El tratamiento quirúrgico abierto, para cualquier grado de reflujo, solo presenta superioridad respecto al tratamiento médico en el número de episodios de pielonefritis aguda durante el seguimiento<sup>139</sup>.

En otra revisión sistemática posterior realizada por la European Association of Urology, el 77 % de los RVU tratados con inyección de Dx/HA (dextranómero/ ácido hialurónico) no presentan RVU a los 3 meses de la inyección. Este resultado es similar con otros materiales. Las tasas, sin embargo, son muy variables entre centros. La ureteroneocistostomía tiene unas tasas de resolución mayores del 95% y reduce los riesgos de ITUs febriles un 57%<sup>140</sup>.

Holmdahl et al, presentan un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyen 203 niños entre 1 y menos de dos años de edad, con RVU grados III-IV. Los pacientes son aleatorizados en tres grupos de tratamiento: tratamiento antibiótico, tratamiento endoscópico y observación. Se estudió el estado del RVU tras dos años de seguimiento. Se objetivó una resolución del RVU o disminución a grados I-II a los dos años en el 39% de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, en el 71% de los que recibieron tratamiento endoscópico y en el 47% de los que estuvieron bajo observación. La diferencia fue significativa entre el grupo tratamiento endoscópico y antibiótico ( $p=0,0002$ ) y entre el grupo tratamiento endoscópico y observación ( $p=0,0030$ ). En el grupo endoscópico se observó que tras 1 ó 2 inyecciones desapareció el RVU o éste disminuyó a grado I-II en el 86% de los pacientes, pero a los dos años el 20% presentaron RVU grado III-IV<sup>141</sup>.



### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En reflujos de bajo grado (I, II y III), el tratamiento quirúrgico endoscópico (una o más intervenciones) es igual de efectivo, más eficiente, con menor número de complicaciones y de menor gravedad que el tratamiento a cielo abierto<sup>57,139,141-143</sup>.

3

No hay diferencia entre las distintas sustancias inyectadas<sup>139,140,142,143,166,167</sup>.

4

El éxito del tratamiento endoscópico está inversamente relacionado con el grado de RVU, la dilatación ureteral y la presencia de disfunción vesical<sup>57,140,144,157-164</sup>.

4

### RECOMENDACIONES

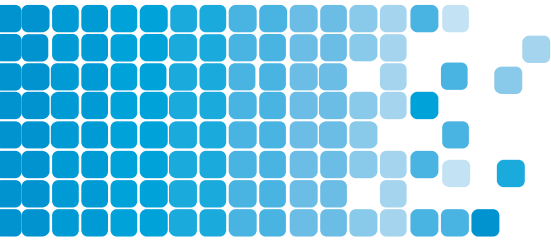
Cuando está indicado el tratamiento quirúrgico, se recomienda la técnica endoscópica como primera opción terapéutica.

D

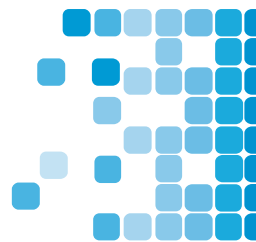
En la técnica endoscópica es indiferente el tipo de sustancia a inyectar, entre las diferentes que existen en el mercado, respecto a la resolución del RVU o la aparición de complicaciones.

D





## 5. SEGUIMIENTO







## 5.1 Signos clínicos para padres

### PREGUNTAS PARA RESPONDER

¿Cuáles son los signos clínicos más importantes que los padres o cuidadores deben conocer para diagnosticar precozmente la ITU?

### Actualización 2014

4 GPC<sup>57,120,168,169</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

En este apartado se ofrecen unos consejos para los padres o responsables legales de niños con RVU. No se trata de hacer una valoración o revisión de los síntomas y signos clínicos de la ITU. Conocida es la dificultad de interpretar los síntomas y signos clínicos que orienten hacia un diagnóstico de ITU, tanto más difícil cuanto menor sea la edad del niño. Para desarrollar este objetivo nos apoyamos en las principales GPC, valorando los síntomas que con más facilidad podrían ser reconocidos por los padres.

En el seguimiento de niños con RVU, uno de los puntos más importantes es impedir que se pueda producir daño renal como consecuencia de ITU no tratada adecuadamente. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de la ITU en la infancia es fundamental para evitar la posibilidad de daño renal, sobre todo en pacientes con RVU conocido. Por este motivo, parece obvia la necesidad de una información adecuada sobre aquellos síntomas y signos que los padres o cuidadores de estos niños deben conocer para ponerse en contacto con los servicios médicos correspondientes e iniciar el proceso diagnóstico; datos clínicos y experimentales apoyan la idea de que el retraso en instituir un tratamiento apropiado de una PNA incrementa el daño renal<sup>170,171</sup>.

Por otra parte, un estudio de valoración de la comprensión de los padres o cuidadores de la ITU en niños menores de dos años consideraba que se habían registrado algunos retrasos desde el inicio de los síntomas en los niños hasta la recogida de la muestra para urocultivo. Asimismo, mostraba las dificultades con la recogida de orina, sobre todo con el método de la bolsa. Del estudio se concluye que sería recomendable instruir a los padres y cuidadores en los principales signos y síntomas que deben reconocer para mejorar la identificación de una ITU y en los métodos de recogida de orina para mejorar el procedimiento diagnóstico<sup>172</sup>.

Las principales GPC sobre ITU alertan ante procesos febriles sin foco como síntoma clave para iniciar el proceso diagnóstico, sobre todo en pacientes de entre un mes y dos años de edad.

La probabilidad de que de la ITU sea la causa del síndrome febril sin foco puede incrementarse si los padres han observado llanto durante la micción, mal olor de la orina o aspecto hematórico.



Otros síntomas o un patrón alterado de la micción o de su ritmo son más fáciles de reconocer a partir del segundo año de vida: disuria, urgencia, frecuencia aumentada, dolor suprapúbico y dolor lumbar.

Otros signos como ictericia, irritabilidad, vómitos, diarrea o fallo de medro también pueden reflejar la presencia de ITU; pero no hay datos fiables para asegurar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de estas manifestaciones clínicas. Generalmente corresponden a niños recién nacidos y serían de cierto valor en ausencia de otra alternativa diagnóstica. También podrían ser más difíciles de interpretar por parte de los padres.

Por lo tanto, en el control y seguimiento de niños con RVU se deberá suministrar una información cuidadosa, que pueda ser comprendida por padres y cuidadores, sobre síntomas y signos de sospecha de ITU<sup>8,9,173-175</sup>.

### Actualización 2014

La revisión de 3 GPC y una actualización de una de las GPC incluidas en esta guía, relacionadas con ITU y RVU, abundan en la importancia que los cuidadores reciban información sobre los principales signos y síntomas de ITU. El objetivo fundamental es tratar lo más precozmente posible la ITU y evitar la producción de daño renal por la propia infección. En ningún caso aportan evidencia nueva que puedan cambiar las recomendaciones actuales<sup>57,120,168,169</sup>.

#### RECOMENDACIONES

Los padres o cuidadores deben recibir instrucciones sobre los síntomas clínicos más importantes que puedan orientar al clínico en el diagnóstico de ITU.



En niños menores de dos años de edad, entre los síntomas clínicos más importantes que debemos dar a conocer a los padres, figuran la existencia de fiebre por encima de 38,5° (toma axilar) sin otros signos de enfermedad o la observación de llanto en el momento de la micción. En niños mayores de dos años de edad, debemos enseñarles a reconocer la existencia de signos miccionales anormales.



Los padres y cuidadores deberán recibir instrucciones sobre la manera de recoger adecuadamente las muestras de orina para urocultivo y sedimento urinario.



## 5.2 RVU y bacteriuria asintomática

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Cuál es el manejo más adecuado de la bacteriuria asintomática en niños con RVU?

### Actualización 2014

1 GPC<sup>168</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

Los análisis de orina rutinarios para detectar ITU han sido ampliamente recomendados como parte de la supervisión de niños sanos asintomáticos. También es práctica habitual realizar urocultivos de control en pacientes con RVU asintomáticos, estén o no en tratamiento profiláctico. El motivo de esta intervención no sería otro que el de detectar la presencia de bacterias en la orina y valorar su erradicación. En este sentido se inclinan las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría o libros de pediatría clásicos<sup>176-178</sup>. Sin embargo, otros autores no recomiendan o ponen en duda sus beneficios en pacientes asintomáticos<sup>179</sup>. Por lo tanto, para establecer una línea de conducta, hay que preguntarse si la detección y tratamiento de la bacteriuria asintomática (BA) pueden ser efectivos para proteger del daño renal o de nuevas ITU en pacientes con RVU clínicamente asintomáticos, estén o no en tratamiento profiláctico.

La prevalencia de BA muestra una diferencia notable entre sexos, similar a la que observamos en la ITU. Es más común en niños en la época de lactante (1,65% por debajo de los dos meses) y muestra un descenso posterior. Afecta a un 0,2% de niños en edad escolar<sup>180</sup>. Las niñas tienen menos BA hasta los 8-14 meses; a partir de esta edad se incrementa. Entre 1,5% a 2% de niñas en edad escolar tienen BA: el pico de prevalencia ocurre entre los 7-12 años de edad<sup>181,182</sup>.

No existen estudios de incidencia o prevalencia de BA en niños con RVU ya diagnosticados, ni sobre la posible acción de la BA en el desarrollo del RVU, incremento de ITU o desarrollo de daño renal. Posiblemente, la indicación habitual de profilaxis antibiótica en prácticamente la totalidad de los niños con RVU ha impedido la realización de estudios relacionados. En los grupos estudiados de BA —generalmente población escolar presuntamente sana—, alguno de ellos presentaban RVU con o sin daño renal, pero no había ningún grupo específico de BA y RVU.

En el estudio internacional de RVU, en el grupo europeo, un 10% de los del grupo quirúrgico y un 8% del grupo en tratamiento conservador presentaron BA a pesar del tratamiento quimioprofiláctico. No se hizo ningún análisis de estos datos sobre BA y la relación con el RVU<sup>183</sup>.



En la revisión de estudios sobre BA, tenemos en primer lugar un ECA de un grupo de 63 niñas en edad escolar diagnosticadas de BA por cribado. Valoró la conveniencia del tratamiento frente a no tratamiento. El 28% tenían RVU aunque no se describe el número de pacientes con RVU en cada grupo. El tiempo medio de seguimiento fue de 44 meses (intervalo 28-68). Con respecto a la existencia de ITU, dos de 27 pacientes en el grupo control tuvieron ITU febril y dos de 25 el grupo tratado. Los cuatro tenían RVU.

En cuanto a la progresión de daño renal, cinco de 30 controles y tres de 27 en el grupo de tratamiento mostraron daño renal respectivamente, tres casos con RVU en el grupo control y dos con RVU en el de tratamiento. El daño renal fue mínimo en todos los casos.

Los autores concluyen que no creen necesario la realización de análisis destinados a diagnosticar BA, que la terapia no es esencial y no hay diferencias en el incremento de daño renal tratando o no la BA<sup>184</sup>.

En otro estudio, que incluyó a 116 niñas en edad escolar diagnosticadas de BA mediante cribado, 61 niñas sin RVU ni daño renal fueron repartidas en dos grupos, sin especificar el sistema de aleatorización. Un grupo de 30 fue tratado; otro de 31, no. No observaron diferencias en cuanto a brotes de ITU o de daño renal. No aconsejan tratamiento de BA en niñas con riñones normales<sup>185</sup>.

Otro estudio desarrollado en 211 niñas escolares diagnosticadas de BA mediante cribado asignó a las niñas, mediante aleatorización con sobres cerrados, a tratamiento profiláctico durante dos años (105 niñas) o a grupo control (106 niñas). No hay datos sobre la frecuencia de RVU en ninguno de los dos grupos. Las medidas de resultados fueron la incidencia de ITU y la valoración de daño renal mediante urografía. El seguimiento fue de cinco años.

No hubo diferencias significativas en la aparición de ITU en ambos grupos: 10 de 105 en el grupo de tratamiento, y 11 de 100 en el grupo control (OR 1,17; IC95%: 0,47 a 2,89); (RAR 1,50%; IC95%: -6,9% a 9,8%). En el estudio compararon las tallas renales para comprobar el crecimiento renal mediante urografía y no encuentran diferencias. Concluye que, cuando los riñones son normales radiológicamente, la BA, aunque no se trate, no conduce a alteración en su crecimiento en los cinco años siguientes<sup>186</sup>.

Un estudio retrospectivo incluyó 26 niñas con daño renal, de las cuales 16 (61%) tenían RVU y ninguna de ellas recibió tratamiento de inicio para la BA; se controlaron más de cinco años. La medida de resultados fue la presencia de daño renal y curso clínico: 14 niñas no recibieron ningún tratamiento, en cinco se resolvió espontáneamente la BA, y nueve tuvieron persistencia de la misma hasta un promedio de 3,5 años. Ninguna de ellas tuvo sintomatología clínica de ITU. Un grupo de 12 casos recibió tratamiento antibiótico por diversas causas; tres tuvieron pielonefritis y otras tres siguieron con BA. Hubo un incremento absoluto de riesgo de PNA de 20% en el grupo de BA tratadas, (IC95% -2,2% a 42,20%) aunque no significativo. No se describe si las que presentaron RVU tenían más incidencia de PNA. En el estudio de daño renal mediante urografía no encontraron ninguna anomalía en 20 casos controlados<sup>187</sup>.



La conclusión de los autores es que no consiguieron demostrar ningún efecto perjudicial de la BA sobre el desarrollo renal aunque fuera a largo plazo<sup>187</sup>.

En otro estudio iniciado en 1971 (Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group), se incluyó a 207 niñas en edad escolar con BA detectada por cribado. En 58 se hizo un seguimiento de 11 años. De éstas, 27 recibieron tratamiento antibiótico para la BA y 31 no. A los cuatro años del inicio del estudio se trató solo a aquellas niñas que tenían daño renal y mantenían ITU de repetición.

La medida de resultados fue el desarrollo renal en niñas que tenían riñones normales al inicio y en niñas con NR también al inicio.

No hay constancia de que hubiese una estratificación de pacientes por RVU o por NR. No encontraron cicatrices nuevas al final del estudio en pacientes con riñones normales al inicio, tuvieran o no RVU. Sin embargo, la muestra de pacientes con RVU y daño renal era muy pequeña y, al no haber estratificación, era imposible demostrar si el tratamiento de la BA en niños con RVU y cicatrices era o no eficaz, o si la asociación de BA y RVU sin tratamiento producía un detrimento del desarrollo renal<sup>188</sup>.

En una revisión no sistemática a propósito de dos casos clínicos presentada en un foro de discusión llama la atención la escasez de estudios sobre efecto del tratamiento de la BA en niños con RVU. Sin embargo, se hacen una serie de consideraciones sobre la BA después de analizar los estudios realizados en niños sin RVU, la mayoría de ellos desarrollados entre 1970-1980. No se encontró ninguna prueba de daño renal en pacientes con BA no tratados. Por otro lado, la eliminación de la bacteriuria mediante antibióticos puede dar lugar a la colonización del uroepitelio por gérmenes más virulentos y resistentes, aumentando el riesgo de ITU sintomáticas y PNA. Además, se aprecia una tendencia a la resolución espontánea en la mayoría de los casos. El razonamiento que se hace es el siguiente: si en niños con BA sin RVU no está demostrado ningún riesgo de daño renal y, por otra parte, el tratamiento incrementa el riesgo de PNA, ¿por qué hay que tratarla en niños con RVU en los que el riesgo de PNA puede ser mayor?<sup>189</sup>

En una RS sobre una pregunta bien definida —¿En un lactante o preescolar con historia de ITU anterior a los cuatro años de edad, la detección y tratamiento de bacteriuria asintomática en análisis de orina rutinario, urocultivo, disminuye la incidencia de ITU sintomática o de daño renal?— tampoco encuentra ninguna referencia a niños con RVU y BA. Solo obtiene dos estudios en una búsqueda bibliográfica que abarca de 1975 a 2003<sup>190</sup>.

Uno de los estudios citados en la revisión es de tipo prospectivo sobre 25 niñas diagnosticadas en los primeros seis meses de edad, observando la evolución natural sin tratamiento y con controles hasta los seis años de edad. No especifica cuántas pacientes tenían RVU. El tipo de estudio para valorar el daño renal fue la urografía. Tampoco diferencia bien los episodios de BA de los de ITU sintomática. Solamente hubo daño renal en tres pacientes, que a lo largo de la evolución tuvieron episodios de ITU y que, además, eran niñas con RVU y probables anomalías de la micción. El pequeño número de la muestra, la época del estudio y el procedimiento de valoración del daño renal hace imposible sacar conclusiones<sup>191</sup>.



El otro estudio incluido en la revisión analiza de forma prospectiva 50 lactantes, 36 varones y 14 mujeres, con BA diagnosticada por cribado, durante un periodo de seis años. Las muestras de orina fueron recogidas mediante punción suprapúbica. En 4 niños y una niña existía RVU. De los casos, 36 se siguieron durante seis años. Hubo una sola pérdida.

No recibieron tratamiento 36 casos, y a lo largo de la evolución dos tuvieron una ITU baja. Recibieron tratamiento, por la bacteriuria o por otras infecciones faringoamigdalares, 13 casos; uno desarrolló pielonefritis y dos de ellos ITU baja. Ninguno de los casos con RVU tuvo una ITU estando sin tratamiento. Existía un incremento de riesgo absoluto de tener una ITU tras tratamiento de BA de 17,5%, pero no significativo (IC95% -6,60% a 41,60%). El OR era de 0,19 (IC95%: 0,02 a 1,34).

La medición del daño renal se realizó mediante urografía. En ninguna de las 36 urografías que se practicaron en el seguimiento apareció daño renal. En los 36 casos que no recibieron tratamiento, la BA desapareció espontáneamente, con una media de persistencia de 2 y 1,5 meses en niñas y niños, respectivamente.

El autor de la revisión concluye que no existen pruebas que demuestren que la detección y tratamiento de la BA en lactantes y niños en edad escolar con historia anterior de ITU disminuya el riesgo de daño renal. El beneficio de los análisis rutinarios de detección de BA no está apoyado en ninguna prueba<sup>192</sup>.

Existen otras revisiones no sistemáticas en las que se analizan los mismos trabajos con conclusiones similares. No sería necesaria la búsqueda de BA. El tratamiento antibacteriano de la BA incluso podría alterar sustancialmente la flora bacteriana fecal e incrementar el riesgo de PNA y daño renal. La presencia de cepas establecidas de baja virulencia prevendría la invasión de otras bacterias y podría funcionar como una especie de profilaxis biológica<sup>187,193,194</sup>.

Por último, en una GPC de consenso organizada por la Sociedad Sueca de Medicina los autores recomiendan no efectuar ningún tratamiento en la BA aun en el caso de RVU. Las conclusiones están apoyadas en algunos de los estudios citados anteriormente<sup>195</sup>.

En todos estos estudios se encuentran las mismas insuficiencias: casi todos se corresponden con BA en niñas diagnosticadas mediante cribado y presentan deficiencias en la aleatorización u ocultamiento, ausencia de ciego, no estratificación de pacientes con o sin RVU cuando existía RVU, y medida de daño renal mediante urografía.

Aunque la calidad de los estudios no sea adecuada para formular recomendaciones en el caso del RVU, los resultados de todos los estudios son muy similares. No parece haber diferencias significativas en la persistencia de BA, daño renal o desarrollo renal entre niños con BA tratados con antibioterapia y niños no tratados.

### Actualización 2014

La revisión de la GPC sobre ITU de la AAP, no aporta ninguna evidencia nueva sobre la BA. Afirma que no se debe tratar y que incluso puede ser peligroso hacerlo por la posibilidad de resistencias posteriores<sup>168</sup>.



**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**El tratamiento de la BA no disminuye la aparición de nuevas ITU<sup>184-188,190</sup>.

3

El tratamiento de la BA no disminuye el daño renal<sup>184-188,190</sup>.

3

**RECOMENDACIÓN**

Dado que la bacteriuria asintomática no produce daño renal en niños con RVU y bacteriuria asintomática, tanto con profilaxis como sin ella, no se recomienda el tratamiento antibiótico.

D

**5.3 Reflujo vesicoureteral y controles de orina****PREGUNTA PARA RESPONDER**

¿Hay que hacer controles periódicos de urocultivo o sedimento en pacientes asintomáticos?

**Actualización 2014****1 GPC<sup>168</sup>****Sin cambio en la recomendación**

Como se ha citado más arriba, la mayoría de los protocolos o consejos sobre tratamiento y seguimiento de niños con RVU establecen la práctica de realizar análisis de orina y urocultivo con una periodicidad que varía entre uno al mes a uno cada tres o seis o 12 meses en pacientes asintomáticos, estén o no en tratamiento profiláctico. Por supuesto, en caso de iniciarse una sintomatología clínica sospechosa de ITU, hay un consenso absoluto en adoptar las medidas diagnósticas concretas para su determinación y tratamiento.

Sin embargo, no hay ninguna evidencia que permita recomendar la práctica de análisis en pacientes asintomáticos. El objetivo de la misma sería el descubrimiento de bacterias en orina en un paciente asintomático. En este sentido tampoco hay evidencia que demuestre que deba tratarse una bacteriuria asintomática, como ya hemos visto anteriormente.





#### Actualización 2014

En la GPC de la AAP no hacen ninguna recomendación al respecto. Únicamente mencionan que los estudios retrospectivos no muestran que una prueba de "cura bacteriológica" mediante cultivo sea beneficiosa. No hay estudios que demuestren que la respuesta clínica asegure una cura bacteriológica<sup>168</sup>.

#### RECOMENDACIÓN

En niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivos o sedimento de control.



## 5.4 Reflujo vesicoureteral y circuncisión

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Debe realizarse la circuncisión a niños con reflujo vesicoureteral?

#### Actualización 2014

5 GPC<sup>57,120,168,169,196</sup>

1 RS-Metánesis<sup>197</sup>

1 estudio de cohortes<sup>198</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

La circuncisión es una de las intervenciones más frecuentes en niños por varias razones: religiosas, culturales, higiénicas, disminución de las enfermedades de transmisión sexual, cáncer de pene y de cérvix, balanitis y disminución de la incidencia de las ITU. Entre los efectos secundarios están las complicaciones de la cirugía, hemorragia, meatoestenosis y, excepcionalmente, infección. En algunas GPC se aconseja la circuncisión en casos de fimosis verdadera, ITU de repetición y balanitis<sup>199,200</sup>.

No hemos encontrado ningún estudio que directamente analice la relación entre circuncisión o tratamiento de fimosis y RVU, ni en lo que respecta a ITU ni en lo que se refiere a la evolución del propio reflujo. Por eso creemos conveniente hacer una extrapolación del efecto de la circuncisión sobre la aparición de ITU en niños presuntamente normales y su posible repercusión en niños con alto grado de RVU.



Encontramos una RS que incluye un ECA simple, cuatro estudios de cohortes y siete de casos y controles. El total de niños identificados en estos estudios fue 402908. El objetivo era determinar si la circuncisión en varones sin uropatías malformativas reduce la incidencia de ITU. La calidad de los estudios fue muy variable, con un potencial de heterogeneidad alto (prueba de heterogeneidad en el MA de 90%).

El único ECA incluido (70 niños) no describía el proceso de aleatorización u ocultamiento. Tampoco existían otros detalles demográficos, salvo la edad, para poder comparar los grupos. Otros factores de heterogeneidad en los estudios eran la técnica de recogida de orina, variable de unos trabajos a otros, y la definición de ITU. El uso de bolsas de recogida de orina para realizar el urocultivo puede producir una sobrestimación del diagnóstico en pacientes no circuncidados. También existían diferencias en cuanto al tiempo de observación y seguimiento de los niños. No obstante, al analizar los resultados agrupados según el tipo de estudio, en todos se encontró una disminución de la ITU en el grupo de niños circuncidados. Esta disminución no variaba al calcular la OR de cada uno, que era de 0,13 y con unos intervalos de confianza significativos<sup>201</sup>.

Aunque la población estudiada era aparentemente normal, no hay que descartar que hubiera una proporción no desdeñable con RVU, que se habría beneficiado de la intervención. También es lógico pensar que pacientes con RVU se beneficiarían del mismo efecto de la circuncisión sobre la aparición de ITU que el demostrado en la RS.

No hay duda de que la circuncisión en niños reduce el riesgo de ITU. Sin embargo, como la prevalencia de ITU en varones sanos es del 1%, habría que tratar a 111 niños para prevenir una ITU. Como la tasa de complicaciones de la técnica es de un 2% (estimación del menor porcentaje de la literatura), no sería recomendable la circuncisión rutinaria de niños sin factores de riesgo para prevenir la ITU. Si tenemos en cuenta que la prevalencia de ITU en niños con RVU  $\geq$  III es de un 30%, el cálculo teórico de NNT en este tipo de pacientes sería 4, por lo que la relación riesgo-beneficio de la intervención sería favorable. Esta hipótesis debería ser confirmada por ECA<sup>201,202</sup>.

En otro de los artículos revisados, en donde se analizan diversos aspectos del Estudio Internacional sobre Reflujo Vesicoureteral, llama la atención que la incidencia de ITU de repetición en la rama europea es de 27%, mientras que en la rama americana es de 9,9%. De los pacientes europeos el 38% estaban circuncidados, frente al 95% de los americanos. Estos resultados no son analizados en el estudio<sup>203</sup>.

En la guía de consenso sobre RVU elaborada en Suecia se recomienda que a los niños menores de un año de edad con RVU grado IV y V se les realice algún procedimiento quirúrgico para mejorar la higiene del prepucio<sup>134</sup>.

#### Actualización 2014

Las nuevas GPC aparecidas tras la publicación de ésta, no aprecian cambios sustanciales en la evidencia que puedan hacer cambiar las recomendaciones existentes. En todas ellas se expresa que si bien



parece haber un efecto beneficioso de la circuncisión sobre la ITU, los estudios en los que se basan estas afirmaciones son de baja calidad, observacionales o de casos, con múltiples sesgos por lo que concluyen en la falta de EC bien controlados para poder demostrar claramente el efecto beneficioso de la circuncisión sobre la prevención de las ITU. Esto es más patente en el caso de las acciones a realizar en el caso del RVU, en donde todavía son más escasos los estudios prospectivos para valorar el efecto de la intervención sobre nuevas ITU y lo que es más importante, sobre la aparición de daño renal o si tiene algún efecto sobre la evolución del RVU<sup>57,120,168,169,196</sup>.

En un metanálisis reciente se evalúan 22 estudios de intervención del efecto de la circuncisión sobre la aparición de ITU, pero solamente uno de ellos es un EC con un pequeño número de pacientes. El resto son estudios observacionales de casos, cohortes, y con elevado número de sesgos. No obstante vuelve a mostrar el efecto de la circuncisión sobre la aparición de ITU a lo largo de la vida en relación a la intervención: Los lactantes no circuncidados tienen 9,9 (IC95%: 7,49 a 13,1) veces más riesgo de tener ITU que los circuncidados. Entre 1 a 16 años se reduce a 6,6 (IC95%: 3,26 a 13,2) y a partir de los 16 años, baja a un riesgo de 3,4 (IC95%: 0,92 a 12,7). Calcula que tras la circuncisión la reducción de riesgo absoluto de padecer una ITU a lo largo de la vida es de 23,2% lo que conduce a un NNT de 4-5 (IC95%: 2 a 27)<sup>197</sup>.

En este metanálisis hay incluido un estudio de cohortes prospectivo sobre los factores de riesgo en la evolución de RVU grados IV-V en varones. Analiza el efecto de la circuncisión sobre la incidencia de ITU y nuevas cicatrices en ese tipo de reflujo. Es de los pocos trabajos en los que se hace alusión directa del efecto que puede tener la circuncisión en el RVU. El trabajo tiene defectos por cuanto no está exento de sesgos que hacen que su nivel de evidencia no sea alto: edad de intervención muy amplia, no especifica cómo fueron diagnosticadas las ITU, diferentes tiempos de seguimiento y además todos los pacientes tomaron profilaxis. Los resultados muestran en pacientes circuncidados una reducción de riesgo absoluto de padecer nuevas ITUs de 38,5% (IC95%: 28,4% a 48,6%) con respecto a los no circuncidados. El NNT fue de 3 (IC95%: 3 a 4). Sin embargo no hubo diferencia clínicamente significativa en la aparición de nuevas cicatrices<sup>198</sup>.

Como resumen podemos comentar que parece haber un efecto beneficioso de la circuncisión sobre la aparición de ITUs en general, aunque no haya estudios diseñados para contestar a la pregunta realizada sobre el efecto de la citada intervención en pacientes con RVU.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La circuncisión en niños normales disminuye la frecuencia de ITU<sup>197,201</sup>.

2-

La circuncisión en niños con RVU y fimosis disminuye la frecuencia de ITU<sup>198,201</sup>.

2-



## RECOMENDACIONES

En varones con RVU primario de grado > III e ITU febriles de repetición asociados a fimosis, debería valorarse individualmente el tratamiento de la misma.



## 5.5 RVU y estudios cistográficos

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Cuándo debe hacerse un estudio cistográfico en pacientes con RVU y cuál debe ser?

Existe una amplia variación en la práctica clínica sobre el momento de realizar un estudio cistográfico en el control y seguimiento de niños con RVU.

En niños con RVU no intervenidos oscila desde realizarlo a intervalos de seis-doce meses a dos-tres años. Tampoco existe un criterio sobre el momento de realizarlo tras el tratamiento quirúrgico o endoscópico; habitualmente, a los tres-seis meses de la intervención en la mayoría de los casos<sup>204</sup>.

Hay que tener en cuenta que la cistografía es un procedimiento invasivo que requiere la cateterización uretral, con riesgo de infección postsondaje, y proporciona una radiación ionizante dependiente de la técnica que se utilice. Adicionalmente, supone un coste económico considerable en el seguimiento o vigilancia del RVU. Por otro lado, ante la circunstancia de administrar quimioprofilaxis a todos los niños con RVU, una detección precoz de la resolución del RVU daría como resultado una duración más corta del periodo de administración de antibióticos o antisépticos urinarios. El manejo conservador ideal del RVU primario debería requerir el mínimo de estudios de imagen invasivos y a la vez disminuir las exposiciones innecesarias de la profilaxis antibiótica.

Por otra parte, la técnica más habitual para la evaluación diagnóstica de RVU ha sido la CUMS. Pero, a pesar de las mejoras introducidas, una dosis de radiación es inevitable. Por este motivo se han buscado otras alternativas diagnósticas para obviar en lo posible este efecto. Hoy en día disponemos de dos técnicas: CI y EC, que disminuyen considerablemente el efecto radiactivo o lo anulan. Sin embargo, en ambos casos hay que mantener el cateterismo vesical. La realización de estas pruebas estaría orientada al control posterior más que al diagnóstico inicial, para recoger información sobre la desaparición o persistencia, mejoría o empeoramiento del RVU. La pregunta planteada es si en niños con RVU de cualquier grado, la realización de la cistografía para su control con cualquiera de las tres técnicas



descritas puede ser adecuada para definir la existencia o no de RVU, tanto en tratamiento intervencionista como con tratamiento conservador.

Distinguiamos dos cuestiones:

- Cuándo realizar un estudio cistográfico en el seguimiento y control de niños con RVU en las siguientes circunstancias: a) niños en tratamiento conservador, b) tras intervención quirúrgica y c) tras tratamiento mediante endoscopia e inyección subureteral.
- Cuál de las técnicas de cistografía disponibles hoy día podemos utilizar.

### 5.5.1 Control cistográfico en niños con RVU en tratamiento conservador

#### Actualización 2014

#### 1 GPC<sup>57</sup>

#### Cambio en la recomendación

Los estudios revisados y las recomendaciones de dos GPC no constituían estudios estructurados para contestar a la pregunta; pero son deducciones lógicas de la observación de casos de RVU seguidos en tratamiento conservador y de las curvas de probabilidad de desaparición del RVU. Se desconoce si una mayor o menor frecuencia de la prueba hubiese tenido efectos negativos sobre el paciente. Lo que sí se deduce de los estudios es que podría espaciarse el tiempo de control del estudio cistográfico con el objeto de disminuir las molestias, la radiación y los costes médicos<sup>70</sup>.

Uno de los estudios<sup>205</sup> analizó la probabilidad de resolución espontánea de RVU tras una revisión de 1.987 pacientes (2.902 uréteres) de un trabajo anterior<sup>16</sup>. Realizó un árbol de decisión clínica, con objeto de establecer un tiempo óptimo de control del estudio cistográfico en niños en seguimiento de RVU y comprobar el porcentaje de disminución de exploraciones y el ahorro que hubiese supuesto. Dividió en dos grupos a los pacientes: grupo 1 con RVU grado I, II y III unilateral; grupo 2 con RVU grado III bilateral y IV.

Si se hubiese hecho una cistografía cada dos años, en el grupo 1 hubiese disminuido un 42% el número de estudios cistográficos, y un 55% si se hubiese realizado cada tres años. En el grupo 2, la disminución hubiese sido de 48% y 63% cada dos y tres años, respectivamente.

El ahorro de costes hubiese sido en el grupo 1 de 33% y 39% si se hubiese realizado la cistografía a los dos o tres años, respectivamente; en el grupo 2, de 38% y 51%, respectivamente.

Este árbol de decisión se aplicó retrospectivamente a un grupo de 76 pacientes con RVU grado III y se obtuvieron resultados similares, por lo que en las conclusiones se indicó que podrían espaciarse dos años los estudios cistográficos en RVU grado I a III unilateral y tres años en grados III bilateral y IV<sup>205</sup>.



Otro trabajo, basado en la experiencia de resolución espontánea de RVU en tratamiento conservador, mostró que los RVU grado I-III se resuelven espontáneamente a un ritmo de 13,5% anual y los de grado IV-V a un 5%. En las conclusiones se recomienda que, dadas estas tasas de desaparición espontánea, los estudios cistográficos deberían espaciarse más, como mínimo dos años<sup>70</sup>.

Una guía de recomendaciones sobre RVU de la Academia Americana de Urología recomienda que la decisión de realizar la cistografía de seguimiento se base en la consideración del riesgo de la profilaxis continua y los riesgos del estudio (cateterismo y radiación), frente a la probabilidad de resolución espontánea según curvas de Kaplan-Meier en el extenso número de niños recopilados. Recomienda practicarla como mínimo al año; pero no hace ningún otro análisis<sup>16</sup>.

En otra de las guías de consenso, en RVU grado I-II sin afectación en la DMSA, no aconsejan repetir el estudio cistográfico salvo nuevas manifestaciones clínica de ITU. En RVU III-V se aconseja el estudio cistográfico al año de seguimiento, pero no se especifica el momento de repetir la prueba<sup>134</sup>.

#### Actualización 2014

Se ha revisado la GPC de la AUA de 2010<sup>57</sup>. La base de su recomendación está en la posibilidad estadística de resolución del RVU. Este dato nos podría ser de ayuda para determinar el intervalo para realizar estudio cistográfico en el seguimiento del RVU. Así, en el caso de RVU alto grado, un estudio cistográfico a los doce meses puede ser demasiado pronto, dada la baja probabilidad de resolución, pero para grados bajos puede ser apropiado si están con profilaxis y queremos conocer su estado con objeto de no prolongar la profilaxis antibiótica. Recomienda el estudio cistográfico cada 12-24 meses, aunque puede prolongarse más tiempo en el seguimiento de pacientes en los que la evidencia supone tasas anuales más bajas de resolución espontánea (RVU III-V, pacientes con disfunción o niños mayores de 3-4 años). Con esto se puede limitar el número de estudios realizados.

Como resumen, se puede decir que ninguno de los estudios comentados había sido diseñado para responder a la cuestión sobre el momento recomendable para la realización de un estudio cistográfico de control en este tipo de pacientes. Aquí se ha intentado hacer una extrapolación teórica de la indicación de cistografía como seguimiento de RVU basado en la probabilidad de resolución espontánea de RVU que vemos en la práctica habitual.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La práctica de cistografía cada dos años en RVU grado I, II y III unilateral disminuiría un 42% el número de cistografías, y un 55% si se hiciera cada tres años<sup>205</sup>.

3



La práctica de cistografía cada dos años en RVU grado III bilateral y IV disminuiría un 48% el número de cistografías, y un 63% si se hiciera cada tres años <sup>205</sup> .	3
La tasa anual de desaparición espontánea de RVU grados I-III es del 13,5% y en RVU grados IV-V llega al 5% <sup>70</sup> .	2 +

### RECOMENDACIONES

En niños con RVU primario de grado I y evolución sin complicaciones no se recomienda realizar controles cistográficos.	D
En niños con RVU primario de grados II-III en tratamiento conservador sin profilaxis antibiótica y evolución sin complicaciones se recomienda espaciar el estudio cistográfico y realizarlo cada 2-3 años.	D
En niños con RVU primario de grados II-III que requiera profilaxis se recomienda realizar control cistográfico de forma individualizada.	✓
En niños con RVU primario de grados IV-V en tratamiento conservador con profilaxis y sin complicaciones se recomienda valorar la realización de un estudio cistográfico cada año por la posibilidad de retirar la profilaxis.	D
En niños con RVU primario de grados IV-V en tratamiento conservador sin profilaxis y evolución sin complicaciones se recomienda control cistográfico cada tres años.	✓

2014

### 5.5.2 Control cistográfico en niños con RVU tras tratamiento quirúrgico

#### Actualización 2014

#### 1 GPC<sup>57</sup>

#### Sin cambio en la recomendación

Todos los estudios seleccionados muestran una tasa alta de desaparición de RVU tras tratamiento quirúrgico.

En un estudio se incluyeron 119 pacientes intervenidos, con una resolución inicial de 98,6% que en controles posteriores llegó al 100% sin ninguna otra actuación.

Adicionalmente, revisaba una serie de 19 trabajos que incluían más de 100 casos cada uno (3.346 pacientes y 5.008 uréteres reimplantados). La resolución final fue de 98,58%.



En los estudios que incluyeron RVU secundarios, el porcentaje de resolución era del 98,04%, y en las series de RVU esencial o primario del 99,04%.

Además, el RVU se resolvió espontáneamente en el 85% de los uréteres vistos en el primer estudio postintervención. Se calcula el coste-beneficio en Estados Unidos: en un año se hubieran gastado 2,8 millones de dólares en estudios cistográficos, cuando la resolución del RVU mediante cirugía es de 99,04%. Las conclusiones son que podría omitirse el estudio cistográfico en la mayoría de los casos que evolucionaran favorablemente desde el punto de vista clínico<sup>206</sup>.

Otro análisis incluyó 167 pacientes con 278 uréteres intervenidos mediante tres técnicas quirúrgicas distintas (Cohen, Glenn-Andersen o Politano-Leadbettters y Lich-Gregoir). El RVU persistió en cinco uréteres intervenidos (1,7%) y apareció en tres contralaterales no intervenidos (1%).

En una distribución por técnicas y porcentajes de resolución se obtuvieron los siguientes resultados: con la técnica de Cohen: 98,55%; Glenn-Andersen: 100%; y Lich-Gregoir: 97%; resolución global: 98,6%.

Los factores de riesgo de persistencia de RVU que observaron fueron: disfunción vesical previa a la intervención, dilatación de vía urinaria o cicatriz renal vista en ecografía anterior a cirugía, e ITU postintervención. Ninguno de los 88 pacientes sin ningún factor de los descritos tuvo RVU<sup>207</sup>.

En otra serie casuística, 268 pacientes fueron intervenidos (técnica de Cohen). Solamente en dos casos (0,7%) se demostró RVU postintervención, de menor grado que el que tenían previamente, y solamente un caso fue reintervenido. Desarrollaron ITU tras la intervención 14 pacientes, pero ninguno de ellos presentó RVU. Resolución de RVU: 99,3%.

Los autores consideran que en centros experimentados que tienen técnicas contrastadas y resultados superponibles a los de la bibliografía debería reconsiderarse la realización rutinaria de cistografía a todos los niños intervenidos de RVU. Dada la poca frecuencia de recaída de RVU, no hacen ningún estudio de factores de riesgo<sup>208</sup>.

En otro estudio se intervinieron 438 casos correspondientes a 723 unidades de uréter. La resolución del RVU a los tres meses ocurrió en 91,3% de los pacientes ó 93,2% de los uréteres; y a los 12 meses en 95,4% ó 97,9 %, respectivamente. La resolución de los RVU de grados I-III fue de 99%, y de 94% en grados IV-V. De los 18 pacientes en los que persistió el RVU, 12 tenían uréteres dilatados antes de la intervención. Ni la edad ni la función vesical preoperatoria tuvieron ninguna relación con la evolución. Las únicas diferencias fueron el mayor grado de RVU y el sexo masculino.

Concluyen que, dada la eficacia de la cirugía, la cistografía de control postoperatoria debería reservarse para casos de grado alto<sup>209</sup>.

Parecidos resultados se observaron en otro grupo de 273 casos. La resolución del RVU ocurrió en el 96% de los pacientes y el 97,8% de los uréteres. Como factores de riesgo para la persistencia del RVU, encontraron: hidronefrosis previa, cicatrices renales y remodelación ureteral. Por lo tanto, dada la alta





proporción de éxitos tras la intervención y la evolución benigna de los RVU de grado bajo tras la intervención, sería seguro y eficiente no efectuar o eliminar los estudios cistográficos postcirugía. Quedaría la duda en casos aislados de niños con hidronefrosis preoperatoria, cicatrices renales, remodelado ureteral o que evolucionaran con ITU<sup>210</sup>.

Otro estudio analizó 153 pacientes con 267 unidades con RVU. De este grupo, se realiza cistografía postoperatoria en 61 casos, eligiendo pacientes con ITU o con alteración en la ecografía postintervención. Un 90% de ellos no presentan RVU. En los seis que persistía el RVU, no había ningún síntoma clínico y el grado de RVU era menor. Por el contrario, en cinco pacientes que tuvieron ITU febril tras la intervención, la cistografía dio resultados normales. La técnica empleada fue CUMS en 47 y cistografía isotópica en 14.

Los autores comentan un estudio suyo anterior en el que practicaron estudio cistográfico a todos los pacientes, con una tasa de resolución del 97%. Concluyen que no debería hacerse el estudio de forma sistemática a los pacientes que tuviesen un estudio ecográfico normal. Proponen el control a los que tienen ITU posteriores, remodelación ureteral o RVU secundarios<sup>211</sup>.

Por último, en una revisión de 86 trabajos sobre tratamiento quirúrgico que incluye 6.472 pacientes (8.563 uréteres), globalmente el éxito quirúrgico se registró en 98,3% de los pacientes, con el siguiente desglose por grados de RVU: grado I: 99%; grado II: 99,1%; grado III: 98,5%; grado IV: 98,5 y grado V: 80,7%<sup>16</sup>.

Todos estos estudios mencionados son series de casos retrospectivos, no describen adecuadamente los criterios de selección de los pacientes, incluyen todos los grados de RVU y son descriptivos, carecen de criterios de correlación o análisis multivariante adecuados de los que pueda extraerse qué pacientes pueden beneficiarse del estudio cistográfico. Por otra parte, el porcentaje de resolución quirúrgica es tan alto, de media un 96%, que obliga a cuestionar la realización de la cistografía de forma rutinaria. La mayoría de los estudios abogan por controles postoperatorios en las siguientes circunstancias: ITU postintervención, disfunción vesical preoperatoria y dilatación de la vía urinaria.

### Actualización 2014

La revisión de la GPC de la AUA de 2010<sup>57</sup> basa su recomendación en la alta tasa de resolución del RVU con tratamiento abierto. Aunque en principio sostiene el argumento de que si el proceder quirúrgico fue realizado con el objetivo de curar el RVU, se debería recomendar un estudio cistográfico para confirmar su resolución o identificar a aquellos que mantienen el RVU. Sin embargo debido a la alta tasa de resolución con cirugía (98%), el grupo elaborador de la GPC no justifica la realización de un estudio cistográfico tras la intervención. Su realización dependerá del curso postoperatorio o de las preferencias de los padres.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

La media global de corrección del RVU con reimplante ureteral, incluidas todas las técnicas y grados, es 95,9%, con un intervalo 81-100%<sup>16,206,207,209-211</sup>.

3

La media de resolución por técnicas quirúrgicas de reimplante es: Cohen: 98,5%; Glenn-Andersen y Leadbetter-Politano: 100%; Lich-Gregoir: 98,6%<sup>201,207</sup>.

3

La corrección de RVU según grado es: grado I: 99%; grado II: 99,1%; grado III: 98,5%; grado IV: 98,5%; y grado V: 80,7%<sup>16</sup>.

3

**RECOMENDACIÓN**

La corrección de RVU mediante cirugía abierta es segura y eficaz y no precisa controles de cistografía, salvo dilatación ureteral preoperatoria, grado IV-V de RVU o ITU febril postoperatoria.

D

**5.5.3 Control cistográfico tras tratamiento endoscópico****Actualización 2014****1 GPC<sup>57</sup>****Cambio en la recomendación**

Un estudio enunciado como MA, aunque por su estructura se corresponde más con una agrupación de series de casos, analizó la tasa de desaparición de RVU en 5.527 pacientes tras una primera intervención mediante técnica endoscópica.

El resultado global mostró un 67,1% de resolución en pacientes, con independencia del tipo de sustancia inyectada. La tasa de resolución global de RVU por unidades ureterales fue 75,7%. El desglose por grado de RVU y unidades renales arrojó los siguientes resultados: resolución en grado I: 78,5%; en grado II: 78,5%; en grado III: 72,3%; en grado IV: 62,5%; y en grado V: 50,9%. Hay que tener en cuenta que el número de grado I-III suponía el 84% de los RVU y los grados I-II el 53%. En este trabajo solamente el 16% de los RVU eran de grado IV-V<sup>142</sup>.

Ante esta circunstancia, y sobre todo en casos de alto grado de RVU, no se puede recomendar obviar el estudio cistográfico hasta no contar con más estudios.



**Actualización 2014**

El grupo elaborador de la GPC de la AUA de 2010<sup>57</sup>, basados en la variabilidad de las tasas de curación del RVU mediante la técnica endoscópica, entre el 50% y 92% según sus estudios, recomienda un estudio cistográfico tras la corrección endoscópica del RVU.

Ante esta circunstancia, y sobre todo en casos de alto grado de RVU, no se puede recomendar obviar el estudio cistográfico hasta no contar con más estudios.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

El resultado global muestra un 67,1% de resolución en pacientes, incluidos todos los grados de RVU y sin tener en cuenta el tipo de sustancia inyectada. La tasa de resolución global de RVU en unidades ureterales es de 75,7%. Analizando la curación por grado de RVU y unidades ureterales, se obtienen los siguientes resultados: grado I: 78,5%; grado II: 78,5%; grado III: 72,3%; grado IV: 62,5%, y grado V: 50,9%.

Si la primera inyección fracasa, la segunda tiene un porcentaje de éxitos del 68%, y la tercera del 34%. El porcentaje de éxitos acumulado tras una o más inyecciones es del 85%<sup>142</sup>.

3

**RECOMENDACIÓN**

2014

La corrección mediante técnica endoscópica es menos eficaz, sobre todo para RVU grado IV y V, por lo que se recomienda valorar la realización de cistografía después de la inyección subureteral endoscópica, para comprobar la eficacia del tratamiento.

D

**5.5.4 Elección de la técnica de cistografía**

**Actualización 2014**

1 GPC<sup>57</sup>

**Sin cambio en la recomendación**

Existen varios trabajos que han comparado diversas técnicas: Cisto Uretrografía Miccional Seriada como patrón de referencia (CUMS) frente a Cistografía Isotópica Directa (CID); CUMS (patrón de referencia) frente a ecocistografía (EC); o CID (patrón de referencia) frente a ecocistografía.

Comparando la CUMS con la CID, un estudio estimó una concordancia en la detección de RVU en todos sus grados de 84% y de 93% en RVU severo. La CUMS diagnosticó RVU en 28 de 51 de RVU totales (sensibilidad 55%), y la CID en 47 de 51 (sensibilidad 92%). La CID fue más precisa que la CUMS para detectar todos los grados de RVU ( $p = 0,00001$ ), según test de McNemar<sup>212</sup>.



Otro trabajo estudió 108 niños con ITU de repetición. Existía una buena correlación entre ambas, aunque también destaca mayor sensibilidad de la CID para el diagnóstico de RVU. En este estudio no se hicieron las pruebas de forma correlativa ni en el mismo centro<sup>213</sup>.

Al comparar la CUMS frente a la EC, en una revisión que incluye seis estudios de series de casos con selección de pacientes homogéneos, la sensibilidad de la EC varió entre 69%-100% y la especificidad de 85,7% y 97%. Si eliminamos un estudio en el que la sensibilidad era de 65%, los otros cinco tenían una sensibilidad que variaba entre 85% a 100%. En todos estos estudios que refiere el trabajo, los intervalos de confianza eran significativos<sup>214</sup>.

Otra revisión narrativa de series de casos incluye seis trabajos, cuatro de ellos recogidos en la anterior revisión. La sensibilidad de la EC osciló entre 88%-100%, y la especificidad entre 86% y 100%. Valor predictivo positivo (VPP): 69%-100%, y valor predictivo negativo (VPN): 96%-100%. Grado de concordancia entre ambas pruebas: 91%-97%, grado de discordancia: 3%-9%<sup>215</sup>.

En un estudio que comparó EC frente a CUMS se halló una sensibilidad de 90% (IC95% 76,9 a 96) y una especificidad de 95% (IC95% 91,2 a 97,8). Cociente de probabilidad positivo (CP+): 17 (IC95% 8,9 a 30,5). Cociente de probabilidad negativo (CP-): 0,1 (IC95%: 0,04 a 0,26). VPP: 78% (IC95%: 64,4 a 87,7); VPN: 98% (IC95%: 94,4 a 99,1). Grado de concordancia: 94% (IC95%: 90 a 96,2). No hubo efectos adversos. El único problema que a juicio de los autores podría tener la EC sería su elevado coste por el líquido utilizado y el tiempo del observador<sup>216</sup>.

Otro trabajo mostró una sensibilidad y especificidad de 96,5% y 95%, respectivamente; VPP: 77%; y VPN: 99%. La ecocistografía detectó más casos de RVU que la CUMS:  $p < 0,05$ , según el test de McNemar. No encontraron diferencia en efectos secundarios. Es un método más caro por el líquido utilizado y tiempo: el doble de tiempo que para una CUMS<sup>217</sup>.

En un trabajo similar se encontró sensibilidad de 100% y especificidad de 91,5%; VPP: 87%, y VPN: 100%. Grado de concordancia: 95%. El mayor número de RVU visto en EC se debe al mayor tiempo empleado, y a que el observador está observando continuamente la exploración. Resulta más caro por el líquido y por consumo de tiempo de personal sanitario. Sin efectos adversos. Tiempo medio de EC, 34 minutos; CUMS, 20 minutos<sup>218</sup>.

Otro trabajo en que las dos pruebas se hicieron de forma simultánea apreció una sensibilidad de 86% (92% en menores de dos años) y especificidad de 96% (93% en menores de dos años). Asimismo, los CP fueron los siguientes: CP+: 18 (IC95%: 6,7 a 47) y en menores de dos años: CP+: 14 (IC95%: 5,2 a 36); CP-: 0,15 (IC95%: 0,06 a 0,37) y en menores de dos años: CP-: 0,09 (IC95%: 0,01 a 0,58). No encontraron efectos adversos. Consideran que la EC es una exploración más cara y consume más tiempo<sup>219</sup>.

Resultados parecidos se obtuvieron en otro estudio. La sensibilidad fue de 96% y la especificidad de 96%. CP+: 26 (IC95%: 10,86 a 60,8); CP-: 0,04 (IC95%: 0,01 a 0,12). Cinco unidades de RVU grados I-II



fueron vistas en EC y no en CUMS. Sin efectos adversos. El mayor tiempo de observación de la EC permitiría un número mayor de diagnósticos de RVU de bajo grado<sup>220</sup>.

Por último, otro estudio obtuvo resultados algo distintos. Sensibilidad: 57% (IC95%: 45 a 68), especificidad: 85% (IC95%: 80 a 89). CP+: 4 (IC95%: 2,6 a 5,4); CP-: 0,5 (IC95%: 0,39 a 0,66). VPP: 55%. VPN: 86%. Grado de concordancia: 75% hasta los cuatro años de edad y 85% en mayores de cuatro años. Los resultados difieren algo de los otros estudios. Lo relacionan a que eligieron pacientes con dilatación de uréter o malformaciones. También consideran que hubo niños que no colaboraron en la prueba<sup>221</sup>.

Dos estudios compararon la EC frente a CID, con esta última como patrón de referencia.

En el primero compararon ambas técnicas realizadas de forma simultánea.

Encontraron una sensibilidad y especificidad de 81% y 97%, respectivamente, con un cociente de probabilidad de: CP+: 30 (IC95%: 7,64 a 119) y CP-: 0,19 (IC95%: 0,11 a 0,33).

Diez casos de RVU grado I no fueron observados en EC. Sin embargo, en RVU de grado II o mayor, la sensibilidad y el grado de concordancia de la EC con la CID fueron del 100%<sup>222</sup>.

En el segundo trabajo, una revisión citada anteriormente, se analizaron dos estudios comparando EC con CID. Sensibilidad: 67%-79%. Especificidad: 86%-100%. VPP: 82%-78% y VPN: 84%-91%. Grado de concordancia: 82%-88%<sup>215</sup>.

Finalmente en una revisión de autor, aunque con búsqueda bibliográfica no sistemática, se hacía una revisión exhaustiva de los principales estudios sobre la utilización y comparación de las tres técnicas utilizadas para estudio cistográfico. Concluía que la CID constituye una alternativa para la evaluación y diagnóstico de RVU. Puede mantenerse la exploración con un bajo grado de radiación, por lo que podemos diagnosticar RVU intermitentes que no veríamos con la CUMS convencional. Por lo tanto puede ser recomendada para seguimiento de pacientes con RVU de los que no necesitamos conocer detalles anatómicos del tracto urinario. De las tres exploraciones es la que ha demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico de RVU de grado II a V. Además, es la más barata. Produce 50-100 veces menos radiación que la CUMS. La estandarización de la técnica es bastante buena; peor que la CUMS, pero mejor que la EC.

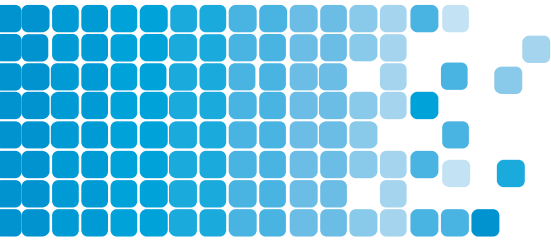
La EC tiene la gran ventaja sobre las otras dos de no proporcionar ninguna radiación. Asimismo, al poder estar más tiempo de observación, puede detectar RVU intermitentes que no se controlarían en la CUMS. Sin embargo, es más cara, debido a la utilización de medios para ecografía de coste elevado, y requiere tiempo de especialista experto. También necesita equipo técnico. Esto hace que sea más difícil la estandarización de la técnica. Aunque mejora la exploración de la vía urinaria con respecto a la CID, no sustituye a la CUMS cuando queramos conocer detalles anatómicos de vejiga o de uretra. Por lo tanto, sería una alternativa a la CUMS en el control y seguimiento de RVU<sup>15</sup>.

**Actualización 2014**

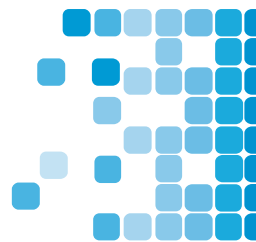
La AUA recomienda Cisto Isotópica o CUMS de baja dosis de radiación sin ninguna distinción<sup>57</sup>.

<b>RESUMEN DE LA EVIDENCIA</b>	
Existe una concordancia en la detección del RVU con ambas técnicas: CID – CUMS, aunque la CID fue más precisa que la CUMS para detectar todos los grados de RVU. Sensibilidad de 55% para CUMS y de 97% para la CI ( $p = 0,00001$ según test de McNemar) <sup>212,213</sup> .	2
La comparación EC frente a CUMS en la detección de RVU muestra una sensibilidad del 90% (95% IC: 76,9-96) y especificidad del 95% (95% IC: 91,2-97,8). CP+: 17 (IC95%: 8,9 a 30,5). CP-: 0,1 (IC95%: 0,04 a 0,26). VPP: 78% (IC95%: 64,4 a 87,7) VPN: 98% (IC95%: (94,4 a 99,1) Grado de concordancia: 94% (IC95%: 90 a 96,2) <sup>216</sup> .	1b
Otros estudios comparativos de CID frente a CUMS en la detección de RVU demuestran una buena concordancia diagnóstica y una sensibilidad y especificidad significativa oscilando entre 57%-100% y 85%-100% respectivamente, siendo la EC más sensible para detectar RVU <sup>214,215,217-221</sup> .	2
La comparación de CID con EC tiene un grado de concordancia que oscila entre 82%-100%, siendo del 100% para RVU de grado mayor a II <sup>215,222</sup> .	2
<b>RECOMENDACIONES</b>	
El control de RVU puede hacerse con cistografía isotópica directa (CID) o ecocistografía como alternativa a la CUMS.	B
Se recomienda la CID por su menor radiación respecto a la CUMS, por su menor dependencia del equipo técnico y del observador y por ser de menor coste que la ecocistografía.	B





## 6. DIFUSIÓN E IMPLEMENTACIÓN



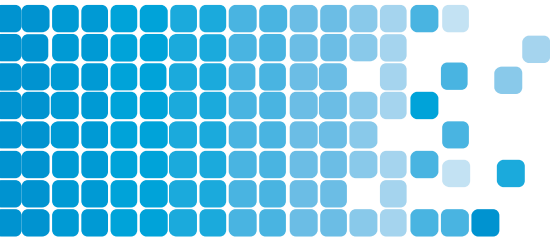




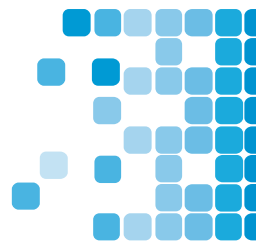
Es importante que esta GPC, una vez elaborada, pueda llegar al mayor número de profesionales con el fin de que la utilicen para tomar sus decisiones clínicas. Para ello se proponen las siguientes estrategias de difusión e implementación:

- Presentación oficial de la GPC por parte de las autoridades sanitarias y envío individualizado a los profesionales potenciales usuarios.
- Presentación de la GPC en atención primaria y especializada mediante charlas interactivas.
- Difusión de la GPC en formato electrónico en páginas web que lleguen a los posibles usuarios (web de los servicios de salud y de las sociedades implicadas en el proyecto, Guía Salud, etc.).
- Realización de actividades de formación en línea o presenciales sobre manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario.
- Presentación de la GPC en actividades científicas (jornadas, congresos, reuniones).
- Publicación de la GPC en revistas médicas.
- Establecimiento de criterios de buena atención al paciente con reflujo vesicoureteral primario en los contratos programa y contratos de gestión clínica.
- Establecimiento de sistemas de apoyo a la decisión clínica, integrando la guía y los indicadores seleccionados en el programa informático utilizado en atención primaria.





## 7. ÁREAS Y TEMAS PRIORITARIOS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

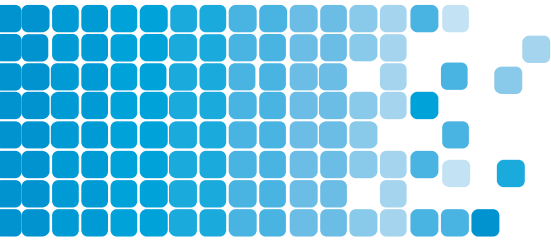




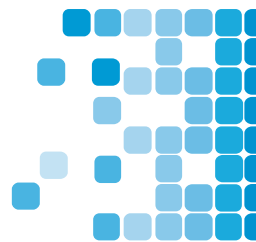
En el proceso de elaboración de esta GPC, el grupo de trabajo ha detectado una serie de lagunas de conocimiento en las que se necesitan estudios bien diseñados y rigurosamente realizados. A continuación se señalan algunos aspectos relacionados con ellas:

- Comparación del tratamiento endoscópico del RVU con el tratamiento conservador a largo plazo, en un estudio amplio, aleatorizado y con inclusión de niños con RVU de diferente grado, valorando parámetros de ITU, cicatrización renal y funcionalismo renal.
- Análisis de la eficacia de la profilaxis antibiótica en niños con RVU de grado elevado, o con daño renal establecido, frente a la observación clínica.
- Pruebas no invasivas para diagnóstico de RVU.
- Pruebas de tipo biológico para detección de daño renal.
- Utilidad de la MAPA como factor pronóstico de aparición posterior de HTA en pacientes con NR.
- Evaluación del impacto de la exploración urodinámica en pacientes con RVU que identifiquen a aquellos que se puedan beneficiar de la terapéutica adecuada.
- Estudios para valorar la indicación de cistografía de control tras tratamiento endoscópico.
- ¿Existe mayor riesgo de progresión de la nefropatía por reflujo durante la adolescencia en ambos sexos?
- Estudios de polimorfismos genéticos asociados a RVU primario y riesgo de daño renal.





## 8. ANEXOS







## Anexo 1. Abreviaturas

- BA: Bacteriuria asintomática
- CID: Cistografía isotópica directa
- ClCr: Aclaramiento de creatinina.
- CP+: Cociente de probabilidad positivo
- CP-: Cociente de probabilidad negativo
- CUMS: CistoUretrografía Miccional Seriada
- DES: Síndrome de vaciamiento disfuncional (*Dysfunctional Elimination Syndrome*)
- DMSA: Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con  $Tc^{99-m}$
- DV: Disfunción vesical
- EC: Ecocistografía con contraste
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado
- ECO: Ecografía renal
- GFR: Filtrado glomerular
- GPC: Guía de práctica clínica
- HTA: Hipertensión arterial
- HR: Hazard Ratio
- IC95%: Intervalo de confianza al 95%
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- IRT: Insuficiencia renal terminal
- ITU: Infección tracto urinario
- LR: Likelihood ratio (cociente de probabilidad)
- MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
- MA: Metanálisis
- MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*
- MRU: Urorresonancia
- NR: Nefropatía por reflujo o daño renal
- NNT: número de casos necesario de tratar
- OR: Odds ratio
- PA: Presión arterial
- PCr: Creatinina plasmática
- PNA: Pielonefritis aguda
- RAR: Reducción absoluta del riesgo
- RIR: Reflujo intrarenal
- RR: Riesgo relativo
- RS: Revisión sistemática
- RVU: Reflujo vesicoureteral
- TRO: Tira reactiva de orina
- UIV: Urografía intravenosa
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: Valor predictivo positivo



## Anexo 2. Glosario de términos

La terminología utilizada en esta guía para definir el RVU y otras patologías relacionadas trata de evitar la confusión que existe en la literatura. Para su elaboración nos hemos basado en términos de la guía NICE<sup>9</sup> y en los nuevos conocimientos sobre los mecanismos etiopatogénicos que dan lugar al RVU y a la cicatriz renal o NR<sup>223,224</sup>.

- **Bacteriuria:** presencia de gérmenes en la orina con o sin sintomatología asociada.
- **Bacteriuria asintomática:** presencia de gérmenes en la orina sin síntomas específicos asociados.
- **Cistitis:** inflamación de la vejiga que produce síntomas clínicos de vías bajas. Asociado generalmente con ITU afebril o baja.
- **Cistografía Isotópica Directa:** estudio cistográfico con una pequeña dosis de un isótopo radiactivo (pertenechate -Tc-99m) diluido en agua instilado en la vejiga a través de un catéter. Este test es muy sensible para pequeños grados de reflujo. Es insuficiente para valorar detalles anatómicos de la vía urinaria. Induce una radiación similar a 20 radiografías de torax o su equivalencia a la recibida en el medio ambiente durante 47 días.
- **Cisto Uretrografía Miccional Seriada:** el estudio se realiza con un medio de contraste instilado en la vejiga a través de un catéter. Nos ofrece buenos detalles anatómicos de vejiga, uretra y nos permite establecer los grados de RVU. La dosis de radiación estimada para un niño de 5 años es equivalente 32 radiografías de torax o a 73 días de exposición a la radiación ambiental.
- **Displasia renal:** Desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina.
- **Disfunción vesical:** cualquier anomalía en la actividad del detrusor o de los esfínteres, ya sea de forma aislada o en combinación, en ausencia de una lesión neurológica subyacente. Como consecuencia se puede producir un aumento de la presión intravesical o del residuo postmiccional que pueden inducir un deterioro de la vía urinaria alta<sup>224</sup>.
- **DMSA:** gammagrafía con ácido Dimercaptosuccínico. Utilizada para identificar defectos de parénquima renal, agudos o crónicos. La captación de DMSA por cada riñón puede ser comparada y dar una estimación de la función relativa de cada uno. La dosis de radiación es 1 mSv, que equivale a 16 radiografías de torax o el equivalente a 37 días de radiación ambiental.
- **Ecografía renal:** utilización de ondas sonoras de alta frecuencia que reflejadas por las estructuras internas son reconstruidas en imágenes dando una excelente información anatómica sin irradiar al paciente. No hay riesgos conocidos de esta técnica.



- **Ecocistografía** (cistasonografía, cistouretrosonografía): método de diagnóstico de RVU mediante ultrasonidos y un medio de contraste líquido sonográfico (micropartículas en suspensión) introducido mediante sonda en la vejiga. El RVU es identificado por la aparición de ecos de estas partículas en uréter y sistema colector. Tiene la ventaja de no usar radiaciones ionizantes y permite explorar la anatomía del tracto urinario al mismo tiempo.
- **Hidronefrosis**: dilatación de la pelvis renal o de los cálices renales.
- **Infección del tracto urinario**: presencia de bacterias en la orina combinada con síntomas clínicos.
- **Infección del tracto urinario febril**: ITU con fiebre por encima de 38,5°.
- **Infección del tracto urinario afebril**: ITU con fiebre por debajo de 38,5°.
- **Infección del tracto urinario recurrente**: dos o más PNA o ITU febriles, una PNA-ITU febril más una ITU afebril, o más de tres ITU afebriles.
- **NR adquirida**: lesión renal segmentaria no displásica caracterizada por una fibrosis intersticial y una atrofia tubular que es secundaria a la ITU. Aunque el RVU puede acompañar a este tipo de lesiones, no es el causante de la misma<sup>223</sup>. En ocasiones se utiliza el término de pielonefritis crónica y cicatriz renal.
- **NR congénita**: malformación renal con características displásicas que acompaña al RVU primario congénito y que refleja un desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina<sup>223</sup>.
- **Pielonefritis aguda**: infección bacteriana del tracto urinario superior que causa inflamación del riñón. En ocasiones se utiliza el término ITU alta.
- **Pielonefritis crónica**: ver **NR adquirida**.
- **Profilaxis antibiótica**: tratamiento a largo plazo con antibióticos o antisépticos urinarios con el objeto de prevenir episodios de ITU recurrente y daño renal.
- **Reflujo vesicoureteral**: paso de orina desde vejiga a uréter y en altos grados de RVU hasta riñón.
- **Reflujo vesicoureteral adquirido**: proceso no bien definido que engloba aquellos reflujos aparecidos tras el nacimiento y que se encuentran íntimamente relacionados con la ITU y la presencia de un mal funcionamiento vesical (disfunción vesical o esfinteriana).
- **Reflujo vesicoureteral primario**: proceso heterogéneo que se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter sin que exista una causa anatómica o neurológica que lo justifique.
- **Reflujo vesicoureteral primario congénito**: el que ocurre durante la vida intrauterina, debido a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical con presencia de un túnel submucoso del uréter en vejiga más corto.



- **Síndrome de vaciamiento disfuncional** (*Dysfunctional Elimination Syndrome*): patrón anormal de eliminación o evacuación de etiología desconocida caracterizado por escapes urinarios y fecales y retención urinaria y fecal.
- **Tratamiento conservador** cualquier modo de tratamiento que no suponga intervención quirúrgica. Incluye pacientes con o sin profilaxis, medidas higiénicas en general y tratamiento con medicación por disfunción vesical.
- **Tratamiento quirúrgico endoscópico**: el que se realiza por cistoscopia, inyectando determinadas sustancias sintéticas en la submucosa vesical o ureteral, próxima al meato ureteral, expandiendo la mucosa y produciendo así una oclusión parcial de la luz que actúa como mecanismo antirreflujo.
- **Tratamiento quirúrgico mediante reimplante ureteral**: el que se realiza mediante una laparotomía, abriendo la vejiga, desinsertando el uréter y reimplantándolo de nuevo tras la creación de un túnel submucoso. Es la técnica quirúrgica a cielo abierto utilizada con más frecuencia para corregir el reflujo, aunque hay otras.
- **Urografía intravenosa**: inyección intravenosa de un medio de contraste iodado que es eliminado por el riñón. Nos da detalles anatómicos del tracto urinario. La dosis de radiación es equivalente a la recibida por 44 radiografías de torax o la de 103 días del medio ambiente. Existe además un riesgo de reacción alérgica al medio de contraste.



## Anexo 3

### Consideraciones generales sobre información para pacientes

Como en cualquier actuación médica, cuando se inicia el estudio, tratamiento o cuidado de niñas y niños con un RVU, habrá que tener en cuenta el derecho, tanto del paciente (en función de su edad) como de sus familiares o cuidadores, a ser plenamente informados. Solo tras recibir una correcta información podrán ser capaces de tomar decisiones adecuadas y dar el consentimiento oportuno para recibir las atenciones propuestas. Aunque el consentimiento se otorgue por representación de familiares o cuidadores, se deberá escuchar la opinión de los pacientes de entre 12-16 años de edad<sup>225</sup>.

Los profesionales médicos deberán ofrecer un trato respetuoso, sensibilidad y comprensión, y procurar proporcionar una información sencilla y clara sobre el RVU. La información deberá incluir detalles sobre los posibles beneficios y riesgos del tratamiento y de las pruebas que vayan a programarse.

Se recomienda estimular a los familiares y pacientes a formular preguntas sobre cualquier aspecto relacionado con el RVU. Asimismo, se deberá tener en cuenta las necesidades religiosas, étnicas y culturales del medio familiar, así como las dificultades relacionadas con el lenguaje o el idioma.

### RECORDAR

Hay que hacer un esfuerzo en dar la mejor información sobre este proceso.

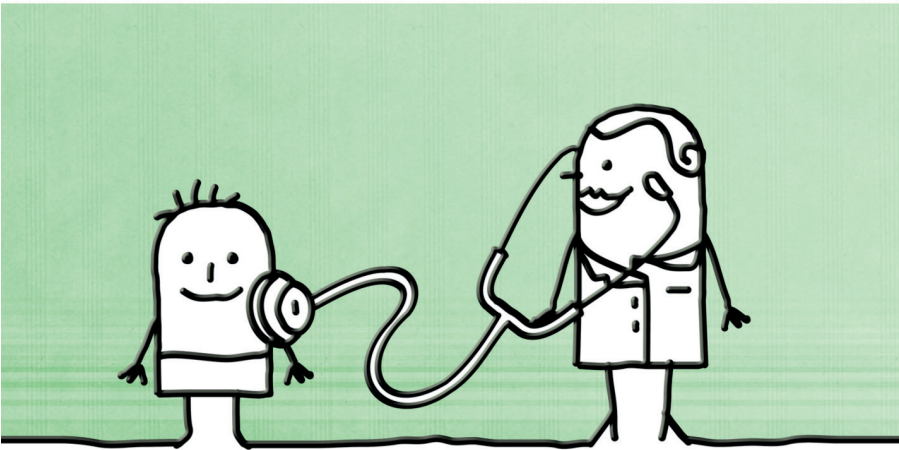
La información debe abarcar los aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento, medidas preventivas y pronóstico.

Cuando se hagan pruebas especiales debe informarse sobre la naturaleza de las mismas, beneficios y perjuicio de la prueba, cuándo debe hacerse, si necesita hospitalización y recibir la información adecuada de los resultados.

La información debe adaptarse a las condiciones personales, familiares, sociales y culturales de los pacientes.



## Información para pacientes. Reflujo Vesicoureteral esencial o primario en la Población Pediátrica



### Contenido

- Abreviaturas
- Introducción
- ¿Qué es el Reflujo Vesicoureteral (RVU) y cuál es su frecuencia?
- ¿Cómo se realiza el diagnóstico del RVU?
- ¿Hay alguna clasificación del RVU?
- ¿Cómo se trata un RVU?
- ¿Cómo puedo sospechar si mi hijo tiene una infección del tracto urinario?
- ¿Qué tipo de exploraciones se realizan tras el diagnóstico de RVU?
- ¿Cuál es el pronóstico del RVU?





## Listado de abreviaturas:

- CUMS: Cisto Uretrografía Miccional Seriada.
- ITU: Infección del tracto Urinario.
- RVU: Reflujo Vesicoureteral.
- PA: Presión Arterial.

## Introducción

Este anexo va dirigido a las familias y cuidadores de niños y niñas. También puede ser útil para pacientes mayores de 12 años de edad, que ya son capaces de entender la situación. El objetivo de este capítulo es ayudar a comprender los cuidados y opciones de tratamiento disponibles en el caso de un niño o una niña con Reflujo Vesicoureteral esencial o primario.

## ¿Qué es el RVU y cuál es su frecuencia?

El sistema urinario está formado por los riñones, la vejiga, los uréteres, que son el conducto que une a ambos, y la uretra, que constituye el tubo de salida de la orina (imagen 1). Los riñones filtran la sangre y producen la orina que pasa a través de los uréteres a la vejiga, se almacena durante un tiempo en la vejiga, y después se expulsa por la uretra al exterior, bien de forma automática en niños y niñas pequeñas o de forma voluntaria en los más mayores

Una vez que la orina ha llegado a la vejiga, ya no vuelve a ascender hacia los riñones. Existe como una válvula de seguridad que deja pasar la orina desde el uréter a la vejiga pero que impide que refluya.

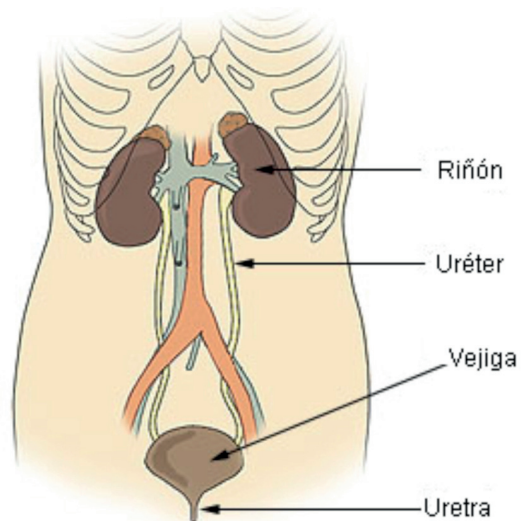


Imagen 1. Componentes del Sistema Urinario.

Cuando se altera la función de esa válvula, tiene lugar lo que llamamos el reflujo vesicoureteral, es decir, el paso de orina de vejiga a uréter y su ascenso hacia el riñón.

La mayor parte de los reflujo vesicoureterales se producen por una alteración en la desembocadura del uréter en la vejiga. El uréter entra en la vejiga formando un túnel en el espesor de su pared y cuando éste es muy corto aparece RVU. En la mayor parte de los niños la longitud de este túnel va creciendo y con el tiempo puede corregirse de forma espontánea (Imagen 2). **Este es el RVU primario o esencial.**

En otras ocasiones el RVU se puede producir por algunas anomalías de la vejiga o de la uretra. Cuando la vejiga no funciona bien para expulsar la orina almacenada, se puede producir un aumento de la presión en su interior y hacer saltar la válvula de seguridad que impide el retroceso de la orina. Este aumento de la presión también se puede producir por obstáculos a la salida de la orina por la uretra, como ocurre en algunas malformaciones en la uretra o en la misma vejiga. **Este tipo de reflujo se llama secundario.**

La frecuencia del RVU no es bien conocida. Aunque se piensa que ocurre entre uno a tres de cada cien niños, hay indicios de que puede ser más frecuente. Esto ocurre porque muchos casos de RVU no dan síntomas. Además hay una gran proporción de casos de RVU que se corrigen solos en los primeros años de vida.

Sí se conoce con mayor precisión la frecuencia de RVU en niños que han tenido una Infección del tracto Urinario (ITU). Aproximadamente entre 20 a 35 niños por cada cien que han tenido una ITU febril.

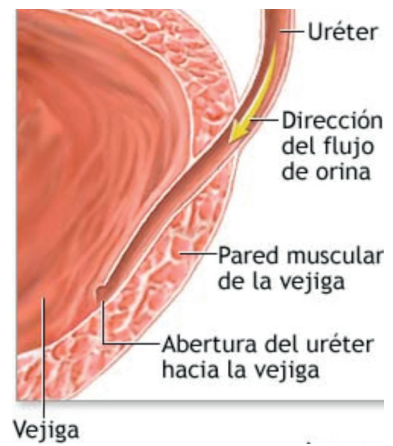


Imagen 2

## RECUERDE

El RVU se produce por una anomalía en la desembocadura del uréter en la vejiga.

Existe RVU en personas normales que no han tenido síntomas.

Hay RVU secundarios producidos por malformaciones del tracto urinario y otros que son esenciales o primarios, producidos sin una causa justificable.

20-35 niños de cada 100 que hayan tenido una ITU febril pueden tener un RVU.



## ¿Cómo se realiza el diagnóstico de RVU?

El RVU por sí mismo no da síntomas detectables. Los médicos sospechan la existencia de RVU cuando los niños tienen alguno de estos signos o síntomas:

- **Tener o haber presentado ITU**, sobre todo cuando han tenido fiebre elevada. Esto es lo más importante.
- **Si además de tener ITU, existen antecedentes de familiares** que hayan tenido RVU, malformaciones de las vías urinarias u otras enfermedades renales.
- **Dilatación de la vía urinaria en el feto** en las ecografías practicadas durante el embarazo. Aproximadamente 15-20 de cada 100 de los casos diagnosticados de dilatación de la vía urinaria tienen RVU.

Cuando existe alguno de los problemas citados, el médico es probable que le recomiende un estudio "cistográfico". **Cada centro puede tener distintos protocolos en la indicación de la prueba y la forma de hacerlo.**

Con esta prueba se busca la existencia de reflujo vesicoureteral o de anomalías de la vejiga o de la uretra. En general la técnica de la cistografía consiste en introducir una sonda en la vejiga urinaria y llenarla con una sustancia que actúa de contraste. Los riesgos de la prueba son derivados del sondaje, por las molestias del mismo y la radiación que supone si se hace mediante radiología o isótopos. Esta prueba puede estar indicada en el episodio agudo (varios días después de la ITU) o pasados 1-2 meses tras finalizar el tratamiento de la ITU.

De los distintos tipos de estudios cistográficos, el más frecuentemente utilizado como estudio inicial es la **Cisto Uretrografía Miccional Seriada o CUMS**. Se utiliza un contraste yodado y se realizan unas radiografías. En un niño o una niña de unos 5 años de edad, esta prueba produce una radiación similar a la de 32 radiografías de tórax o 73 días de radiación recibida del ambiente. Este tipo de estudio es el que se realiza como primera prueba diagnóstica en la mayoría de los hospitales. Con esta exploración se sabe si el paciente tiene RVU, el grado del mismo, si es unilateral o bilateral y además nos permite conocer si existe alguna anomalía de la vejiga urinaria o de la uretra.

En los últimos años se está utilizando en algunos centros la **Ecocistografía o Cistografía mediante ecografía**. El tipo de líquido que se introduce en la vejiga es distinto. Lleva unas partículas esféricas que actúan produciendo un eco que se detecta en el ecógrafo. Aunque no se puede evitar introducir la sonda por uretra, tiene la ventaja de no producir ninguna radiación. Sin embargo esta prueba no está al alcance de todos centros hospitalarios.

También se utiliza la **cistografía isotópica**. La sustancia que se introduce en la vejiga, mediante sondaje, es un líquido con una sustancia radiactiva. Es más utilizada para controlar si el reflujo ha desaparecido tras los distintos tipos de tratamiento utilizados. Tiene una radiación equivalente a 20 radiografías de tórax o la radiación recibida en el medio ambiente durante 47 días.



En algunos centros se utiliza una prueba indirecta para conocer si hay reflujo o no tras el tratamiento o los tratamientos que haya recibido. Se conoce como **Cistografía Indirecta**. Solo se hace en niños que son capaces de controlar la micción. Se inyecta una sustancia radiactiva que se filtra en los riñones y pasa a la orina llenando la vejiga. Cuando la vejiga está llena, y ha desaparecido la radiación de los riñones, (se controla en una pantalla), se le hace orinar al niño y se aprecia si vuelve a ascender la orina hacia los riñones o no. No es tan exacta como una cistografía directa, pero evita los riesgos del sondaje. Esta prueba sirve además para valorar el funcionamiento de cada riñón.

## RECUERDE

La mayoría de los RVU se diagnostican tras haber tenido una o varias ITU, sobre todo acompañadas de fiebre.

Otra forma de diagnóstico es la detección de dilatación de los uréteres en el embarazo.

El haber tenido familiares con RVU (padres o hermanos) aumenta las posibilidades de padecer RVU en un niño con ITU.

Es importante observar si el niño presenta anomalías en la forma o ritmo de orinar para comunicárselo al médico.

El diagnóstico de RVU se efectúa con estudio cistográfico.

## ¿Hay alguna clasificación del RVU?

Existe una clasificación internacional del RVU primario o esencial, en los que no hay ninguna otra alteración de la vía urinaria salvo el RVU. Es una clasificación basada en la forma, la dilatación de los uréteres y la repercusión sobre la pelvis renal.

Para conocer el grado se realiza una CUMS, y según los resultados se clasifica en:

**Grado I:** Solo se ve el contraste en una parte de uréter.

**Grado II:** El contraste se ve en todo el uréter y pelvis renal, sin dilatar.

**Grado III:** El contraste se ve en el uréter y pelvis con una ligera dilatación sin perder el aspecto de la pelvis renal normal.



**Grado IV:** La dilatación es mayor, y se observa que los cálices de la pelvis renal han perdido su forma original.

**Grado V:** La dilatación además de ser mayor, va acompañada de una tortuosidad del uréter y pérdida total de la forma de los cálices de la pelvis renal.

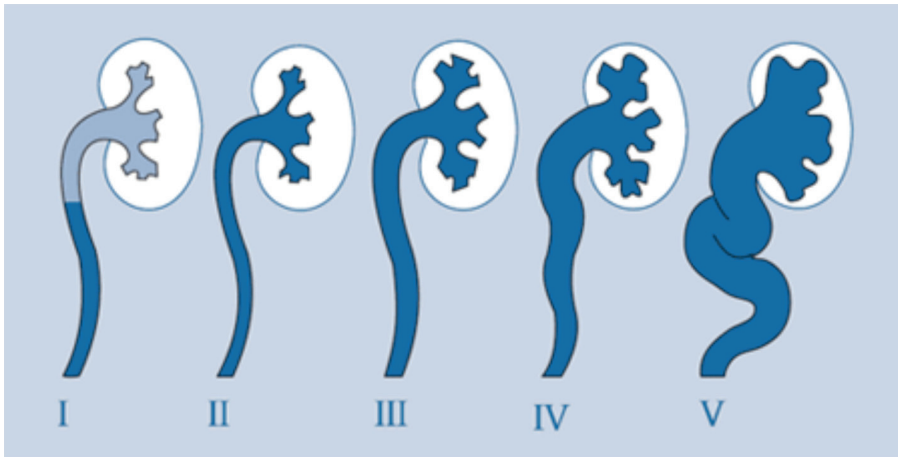


Figura 3

Cualquier tipo de RVU puede estar en uno o en los dos lados.

Esta clasificación tiene gran importancia debido a que puede influir a la hora de elegir el tratamiento o decidir no tratar. Como regla general, cuanto menor es el grado de reflujo más posibilidades de que se corrija espontáneamente, incluso sin ningún tipo de tratamiento, de que tenga menos ITU y menos daño en los riñones.

Los grados I, II y III son con mucho los más frecuentes. Aproximadamente 85 de cada 100 niños con RVU tendrán uno de estos grados, que son los que con mayor frecuencia se curan espontáneamente y se acompañan de daño en los riñones menos frecuentemente y en menor grado.

También tenemos los RVU secundarios a malformación del tracto urinario, o a graves alteraciones funcionales de la vejiga. Este tipo de RVU no lo tratamos en este documento.

## ¿Cómo se trata un RVU?

Todos aquellos RVU que son secundarios producidos por alguna malformación o graves alteraciones funcionales de la vejiga tienen un tratamiento específico.

La información que damos aquí va dirigida fundamentalmente a los RVU primarios o esenciales.

Hoy día se consideran tres opciones de tratamiento:

- **Observación de los pacientes sin medicación:**

Está basado en la desaparición espontánea del RVU a lo largo del tiempo. Es la forma más aceptada de iniciar el tratamiento en la mayoría de los hospitales. Únicamente se dan consejos para que el niño o la niña haga micciones periódicas y no retenga la orina, mejorar el ritmo de las deposiciones. Con este tipo de tratamiento los pacientes pueden tener un mayor riesgo de tener ITU, por lo que es importante observar posibles síntomas (se verán más adelante) de ITU para acudir al pediatra y si se confirma, iniciar lo más rápidamente posible el tratamiento antibiótico.



En el caso de que el niño o niña, tenga nuevas ITU, sobre todo con fiebre o se observen síntomas continuados de alteraciones funcionales de la vejiga, lo más probable es que le propongan pasar a tratamiento profiláctico.

- **Tratamiento "profiláctico" o "profilaxis antibiótica continua":**

Consiste en tomar una pequeña dosis de un antibiótico o un antiséptico urinario por la noche con el objetivo de que la orina de la vejiga no se infecte. Esto se indica según el grado de RVU, sexo, o antecedentes claros de haber tenido otras ITU febriles. Esta opción se suele hacer en varones con RVU grados IV y V y en niñas con RVU grados III, IV y V.

Aunque pueden tener menos ITU que los que no reciben ningún medicamento, también es importante conocer algunos síntomas (se verán más adelante) que puedan hacer sospechar la presencia de una ITU y ponerse en contacto con su médico.

Como consecuencia de tomar la profilaxis, tienen más riesgo de que los gérmenes de futuras ITU puedan ser resistentes a algunos antibióticos utilizados como profilaxis.

Los reflujos grados I, II y III se corrigen 70-80 de cada 100. Aproximadamente se corrigen a un ritmo anual de casi 13,5%. Mientras que los Grados IV-V tienen una menor probabilidad: 45-60 de cada 100 con un ritmo anual del 5%, aunque estos datos pueden variar en dependencia de los centros hospitalarios. Por eso la información recibida de cada servicio o centro puede ser diferente.

Cuando aparecen nuevas infecciones de orina con fiebre alta, lo más probable es que se proponga uno de los siguientes tratamientos en Unidades de Urología Pediátrica:



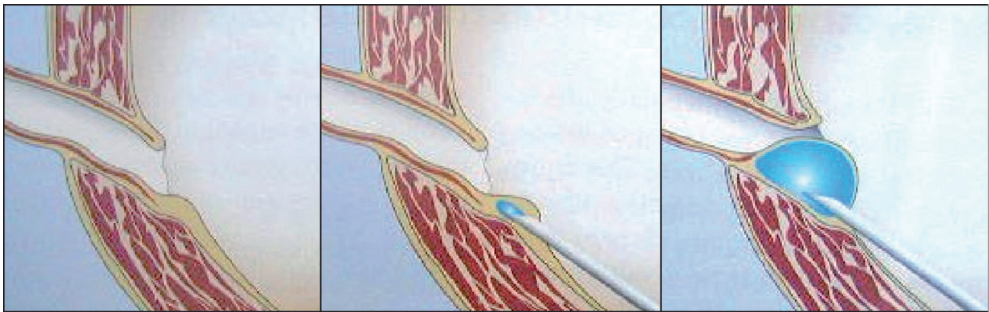
- **Tratamiento endoscópico o mediante cirugía abierta:**

**El Tratamiento endoscópico** consiste en la inyección mediante endoscopia de una sustancia de relleno: Dextranmero de ácido hialurónico (actualmente el mas utilizado), elastómero de silicona (poli-dimetilsiloxano) o copolimero de poliacrilato-polialcohol, que puede variar según el hospital. Se inyecta justo por debajo de donde desemboca el uréter en la vejiga. Así se produce una especie de cierre que es suficiente para que la orina no vuelva a refluir.

Esta técnica es muy eficaz para corregir los reflujos de bajo grado; alrededor de un 80% de los RVU tratados con esta técnica se corrigen con una primera inyección. Los de grado III se corrigen aproximadamente un 75%. Los de grado IV un 63% y los de grado V alrededor del 51%. Estas cifras de corrección son aproximadas porque la información viene de trabajos en que mezclan resultados de distintos hospitales. En general cuando la primera vez no ha dado resultado se hace una segunda o tercera inyección con unos resultados que pueden llegar casi al 100% de curaciones. Es un procedimiento que necesita anestesia. Se introduce un tubo (cistoscopio) por la uretra para llegar al lugar de inyección (Figura 4).

Produce pocas complicaciones y la estancia hospitalaria puede ser de unas horas. Cada Hospital o Servicio dará la información más específica sobre esta técnica.

Con este tratamiento disminuye el número de ITU comparado con el tratamiento médico o conservador, pero no está demostrado que desaparezca el daño renal que ya existía o que recupere la función renal si estaba deteriorada.



**Figura 4**

**El tratamiento Quirúrgico abierto** se utiliza para los RVU de alto grado en los que se consideren no está indicado el tratamiento endoscópico o aquellos que no se corrigieron mediante el tratamiento endoscópico. Hay varias técnicas, la mayoría requieren una apertura de piel y vejiga y colocar la desembocadura de los uréteres en una zona de la vejiga que consiga evitar el reflujo de la orina. Se precisa anestesia y una mayor estancia en el hospital dado que el paciente debe llevar sonda tras la intervención. También pueden tener más molestias postoperatorias.

Se puede decir que es un tratamiento curativo ya que se corrigen la mayoría de los casos: 99,1% en grado II; 98,3% en grado III; 98,5 en grado IV; y 80,7% en grado V.

Al igual que hemos dicho para el tratamiento endoscópico, disminuye el número de ITU comparado con el tratamiento médico o conservador, pero no está demostrado que desaparezca el daño renal que ya existía o que recupere la función renal si estaba deteriorada.

En la tabla I viene de forma esquemática las distintas opciones de tratamiento.

## RECUERDE

En general el tratamiento inicial de elección es de tipo observacional o con profilaxis antibiótica continua.

Una de las indicaciones para cambiar de tratamiento conservador a quirúrgico, ya sea endoscópico o mediante cirugía abierta, es la aparición de nuevas ITU con fiebre.

Con el tratamiento quirúrgico o endoscópico se consigue disminuir el número de infecciones con fiebre y la corrección del RVU.

No hay pruebas suficientes que demuestren que uno u otro tipo de tratamiento consigan detener o curar el daño renal establecido.





Tabla I:

Reflujo primario o Esencial. Relación grado RVU-Tratamiento

GRADO	Descripción	Tratamiento inicial	Indicación de cambio de tratamiento	Opciones de cambio de tratamiento
Grado I	Solo se ve el contraste en una parte de uréter	Conservador. Sin profilaxis antibiótica	ITU repetición Disfunción vesical Preferencia paciente	1º: Profilaxis 2º: Trat. Endoscópico 3º: Trat. Cirugía abierta
Grado II	El contraste se ve en todo el uréter y pelvis renal, sin dilatar	Conservador. Sin profilaxis antibiótica	ITU repetición Disfunción vesical Preferencia paciente	1º: Profilaxis 2º: Trat. Endoscópico 3º: Trat. Cirugía abierta
Grado III	El contraste se ve en el uréter y pelvis con una ligera dilatación sin perder el aspecto de la pelvis renal normal	Conservador. Niños: Sin profilaxis antibiótica Niñas: Profilaxis antibiótica	ITU repetición Disfunción vesical Preferencia paciente	Niños: Profilaxis. Niñas y niños: 1º: Trat. Endoscópico 2º: Trat. Cirugía abierta
Grado IV	La dilatación es mayor, y se observa que los cálices de la pelvis renal han perdido su forma original	Niñas y Niños: Profilaxis antibiótica	ITU repetición Preferencia paciente	1º: Trat. Endoscópico 2º: Trat. Cirugía abierta
Grado V	La dilatación además de ser mayor, va acompañada de una tortuosidad del uréter y pérdida total de la forma de los cálices de la pelvis renal	Niñas y Niños: Profilaxis antibiótica	ITU repetición Preferencias paciente	1º: Trat. Endoscópico 2º: Trat. Cirugía abierta



## ¿Cómo puedo sospechar si mi hijo tiene una infección del tracto urinario?

En los niños con RVU es importante hacer un diagnóstico y tratamiento precoz de la infección del tracto urinario, sobre todo las que cursan con fiebre alta, por encima de 38,5°, con objeto de evitar que pueda producirse un daño renal. Es conveniente que si observa alguno de los siguientes signos o síntomas se ponga en contacto con su pediatra o médico especialista:

En los niños menores de dos años la **fiebre por encima de 38,5° y aparentemente inexplicable** es posiblemente el signo más importante. Con menos frecuencia se puede observar llanto en el momento de que el niño hace una micción. Puede haber otros síntomas más inespecíficos y comunes con otro tipo de infección: vómitos y diarrea, irritabilidad, falta de apetito o escasa ganancia de peso.

Por encima de esta edad, además de la fiebre es frecuente que tengan molestias al orinar, micciones más frecuentes, escapes de orina o dolor en costado. También se puede observar orina maloliente o turbia y en alguna ocasión orina con sangre.

## ¿Qué tipo de exploraciones se realizan tras el diagnóstico de RVU?

El tipo de exploraciones a realizar puede variar de un centro sanitario a otro, debido a que los protocolos de actuación están adaptados a las particularidades de cada centro. En cualquier caso, las pruebas más frecuentemente utilizadas son las siguientes:

- **Ecografía de riñón y vía urinaria, incluyendo vejiga.** Lo más probable es que ya se haya realizado antes del diagnóstico. No obstante puede repetirse como control del crecimiento o del daño renal. Es una exploración inocua, no invasiva, ya que no requiere de la inyección de ningún tipo de contraste y que no presenta efectos secundarios. Es útil para detectar malformaciones, defectos de riñón o vías urinarias.
- **Gammagrafía renal.** Esta prueba consiste en administrar un contraste radiactivo mediante inyección intravenosa y permite conocer si existe daño en los riñones, agudo (temporal) o crónico (permanente) (Figura 5). Puede hacerse en la fase aguda, es decir, pocos días después de la ITU o después de transcurridos 6-12 meses desde la ITU. La sustancia administrada no tiene ningún efecto de tipo reacción alérgica y en un niño o niña de unos 5 años de edad produce una radiación similar a la de 16 radiografías de torax o la recibida en el medio ambiente durante 37 días.



Figura 5: Gammagrafía renal con el riñón derecho dañado por RVU.



- En aquellos casos en los que se haya detectado daño en los riñones se deberá hacer **análisis de sangre y orina** para estudiar la función del riñón.
- Control de la **Presión arterial** cuando haya daño renal.
- El médico indicará **estudios cistográficos de control** según la evolución y los protocolos que tengan en el centro.

#### RECUERDE

Estas pruebas pueden incluir análisis de sangre y orina para evaluar el funcionamiento de los riñones.

Como norma general para la realización de este tipo de pruebas no se necesita hospitalización.

## ¿Cuál es el pronóstico del RVU?

El pronóstico del RVU va a depender del daño renal que tenga. El RVU puede desaparecer espontáneamente o curarse mediante una de las opciones terapéuticas indicadas anteriormente. Por lo tanto, si solo hablamos de RVU el pronóstico es excelente ya que se corrige. Aunque el RVU se corrija, el daño renal que tuviese no se va a modificar. Para cada paciente, por lo tanto, hay que hacer una evaluación del daño renal. Hay un grupo de niños, los que fueron diagnosticados por hallazgos en la ecografía durante el embarazo, que pueden tener ya alteraciones en los riñones aunque no hayan tenido ninguna ITU. El daño de estos pacientes es congénito y es debido a alteración del desarrollo del tejido renal coincidente con el desarrollo del uréter. Este tipo de daño también se denomina displasia renal.

En otro grupo de niños, generalmente los diagnosticados tras ITU, el daño renal se puede atribuir a la acción de las bacterias sobre el parénquima renal. Puede haber pacientes que el daño renal sea debido a ambas cosas, daño congénito y el daño sobreañadido de una ITU.

El daño renal puede ser en un riñón o en los dos, y puede medirse el porcentaje de pérdida de función en cada riñón mediante una prueba llamada gammagrafía renal.

En general el daño renal es más frecuente en los reflujos de mayor grado.

Generalmente la función del riñón se altera cuando el daño es bilateral y hay muchas zonas de los riñones afectadas.

Las consecuencias a largo plazo por lo tanto van a derivarse de la alteración de la función de los riñones y pueden originar complicaciones graves, como la hipertensión arterial, pérdida de proteínas por



la orina y llegar a la insuficiencia renal crónica. En estos casos el paciente deberá ser controlado en una unidad de Nefrología Pediátrica.

## RECUERDE

El pronóstico del RVU por sí solo es bueno. Se puede corregir de forma espontánea o mediante intervención quirúrgica: endoscópica o cirugía abierta.

El pronóstico para el paciente a largo plazo dependerá del daño renal que tenga y su repercusión sobre la función del riñón.

En general el daño renal es más frecuente en los reflujos de mayor grado.

Los niños con daño renal deben ser controlados mediante pruebas de función renal y medidas de PA.

## Copyright de los dibujos e imágenes

A continuación se especifica el copyright de los dibujos e imágenes seleccionados para ilustrar la Información para Pacientes de la Guía de Práctica Clínica Reflujo Vesicoureteral en la Población Pediátrica:

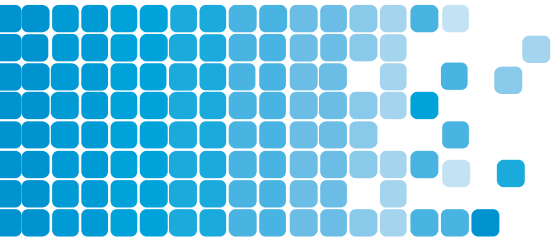
- ✓ Imagen 1. *Wikipedia*. Dibujo incluido en la entrada "Aparato excretor"<sup>1</sup>.
- ✓ Imagen 3. *Wikipedia*. Fotografía incluida en la entrada "Infección urinaria"<sup>2</sup>.
- ✓ Para el resto de dibujos e imágenes. ÓNLshop – Fotolia.com.

---

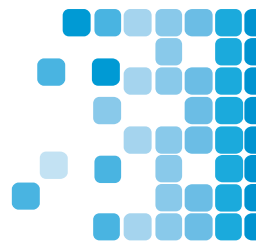
1 Dibujo liberado al dominio público. Esto aplica en todo el mundo. En algunos países esto puede no ser legalmente factible; si ello ocurriese: Concedo a cualquier persona el derecho de usar este trabajo para cualquier propósito, sin ningún tipo de condición al menos que éstas sean requeridas por la ley.

2 Se autoriza la copia, distribución y modificación de este documento bajo los términos de la licencia de documentación libre GNU, versión 1.2 o cualquier otra que posteriormente publique la Fundación para el Software Libre; sin secciones invariables, textos de portada, ni textos de contraportada. Se incluye una copia de la dicha licencia en la sección titulada Licencia de Documentación Libre GNU. Este archivo se encuentra bajo la licencia Creative Commons de Atribución/Compartir-Igual 3.0 Unported, 2.5 Genérica, 2.0 Genérica y 1.0 Genérica.





## 9. BIBLIOGRAFÍA





- 1 The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2367-76.
- 2 Institute of Medicine Commite to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines: directions for a new program*. Field MJ; Lohr KN ed. Washington DC: National Academy Press: 1990.
- 3 Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1981;125(1):67-72.
- 4 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(1):108-20.
- 5 Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(3):739-44.
- 6 Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics*. 2000;105(6):1236-41.
- 7 Springer A, Subramaniam R. Relevance of current guidelines in the management of VUR. *Eur J Pediatr*. 2014;173(7):835-43.
- 8 Ochoa C, Pérez C, Solías G, Molina JC, Lara J, Conde F, et al. Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso y Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia". *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(5):435-525.
- 9 NICE Guideline. Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long term management and long term management of urinary tract infection in children. 2007.
- 10 Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270(17):2093-5.
- 11 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN 2001 [actualizado mayo 2004]. Última actualización: 2004.
- 12 CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica España. Herramientas para Lectura Crítica. Última actualización: 2008 January 7. Fecha de consulta: 2007 Jun 17. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>
- 13 Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sede Web].Oxford: [consultada 3 de mayo 2006]. Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Última actualización: 2001.





- 14 Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud: Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01; 2009.
- 15 Riccabona M. Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography. *Eur Radiol.* 2002;12(12):2910-8.
- 16 Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157(5):1846-51.
- 17 Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-9.
- 18 Bailey R. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. *Reflux nephropathy.* New York: Masson; 1979. p. 59-61.
- 19 Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587-93.
- 20 Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2003;169(5):1804-8.
- 21 Kaefer M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters CA, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics.* 2000;105(4 Pt 1):800-4.
- 22 Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(6):788-97.
- 23 Sanna-Cherchi S, Reese A, Hensle T, Caridi G, Izzì C, Kim YY, et al. Familial vesicoureteral reflux: testing replication of linkage in seven new multigenerational kindreds. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1781-7.
- 24 Vats KR, Ishwad C, Singla I, Vats A, Ferrell R, Ellis D, et al. A locus for renal malformations including vesico-ureteric reflux on chromosome 13q33-34. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):1158-67.
- 25 van Eerde AM, Koeleman BP, van de Kamp JM, De Jong TP, Wijmenga C, Giltay JC. Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Dutch families with vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1129-33.
- 26 Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int.* 2000;58(2):500-12.
- 27 Zhou TB, Lin N, Liu YG, Qin YH, Shao MB, Peng DD. Association of ACE I/D gene polymorphism with vesicoureteral reflux susceptibility in children: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(2):273-81.



- 28 van Eerde AM, Duran K, van RE, de Kovel CG, Koeleman BP, Knoers NV, et al. Genes in the ureteric budding pathway: association study on vesico-ureteral reflux patients. *PLoS One*. 2012;7(4):e31327.
- 29 Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 2):1548-50.
- 30 Horowitz M, Gershbein AB, Glassberg KI. Vesicoureteral reflux in infants with prenatal hydronephrosis confirmed at birth: racial differences. *J Urol*. 1999;161(1):248-50.
- 31 Pinto KJ. Vesicoureteral reflux in the Hispanic child with urinary tract infection. *J Urol*. 2004;171(3):1266-7.
- 32 Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(3):249-56.
- 33 Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol*. 1997;27(9):750-1.
- 34 Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol*. 1973;1(3):132-41.
- 35 Bouchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child*. 1984;59(7):620-4.
- 36 Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl*. 1975;4:S65-S72.
- 37 Kincaid-Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: a review. *J Infect Dis*. 1978;138(6):774-80.
- 38 Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084-91.
- 39 Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*. 2009;181(1):290-7.
- 40 Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*. 2010;184(3):1145-51.
- 41 Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1653-6.



- 42 Cascio S, Chertin B, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in male infants with high grade vesicoureteral reflux diagnosed after the first urinary tract infection. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1708-10.
- 43 Marra G, Opezzo C, Ardissino G, Dacco V, Testa S, Avolio L, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J Pediatr.* 2004;144(5):677-81.
- 44 European Society for Paediatric Nephrology and the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association ESPN/ERA-EDTA. Registry Paediatric Data 2011. Última actualización: 2013 August. Fecha de consulta: 2014 Mar. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2011.pdf>
- 45 Bedoya R, Alonso A. Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR 1). XXXIX Congreso Español de Nefrología Pediátrica. Cartagena 2013.
- 46 Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, McLaine PN. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr.* 1993;123(4):559-63.
- 47 Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barratt TM, Dillon MJ. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet.* 1996;347(9002):640-3.
- 48 Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299(6701):703-6.
- 49 Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, Akdemir UO, Soylemezoglu O. Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology.* 2013;81(1):173-7.
- 50 Shanon A, Feldman W. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. *J Pediatr.* 1990;117(2 Pt 1):171-8.
- 51 Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens.* 2000;18(4):485-91.
- 52 Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(4):339-45.
- 53 Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol.* 1998;82(2):252-7.
- 54 Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol.* 1993;40(6):308-14.
- 55 Polito C, La MA, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di TR. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2000;164(2):479-82.



- 56 Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Cardoso LS, Vergara RM, Vasconcelos MA, et al. Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(4):510-6.
- 57 Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.* 2010;184(3):1134-44.
- 58 Kajbafzadeh AM, Baradaran N, Sadeghi Z, Tourchi A, Saeedi P, Madani A, et al. Vesicoureteral reflux and primary bladder neck dysfunction in children: urodynamic evaluation and randomized, double-blind, clinical trial on effect of alpha-blocker therapy. *J Urol.* 2010;184(5):2128-33.
- 59 Sillen U, Brandstrom P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjoberg I, et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol.* 2010;184(1):298-304.
- 60 Dacher JN, Savoye-Collet C. Urinary tract infection and functional bladder sphincter disorders in children. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 4:L101-L106.
- 61 Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):607-10.
- 62 Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(431):40-7.
- 63 Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Hermansson G, Jacobson B, Hjalmas K. Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol.* 1996;155(5):1711-5.
- 64 Capitanucci ML, Silveri M, Mosiello G, Zaccara A, Capozza N, De GM. Prevalence of hypercontractility in male and female infants with vesico-ureteral reflux. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(3):172-6.
- 65 Sillen U, Bachelard M, Hermanson G, Hjalmas K. Gross bilateral reflux in infants: gradual decrease of initial detrusor hypercontractility. *J Urol.* 1996;155(2):668-72.
- 66 Chandra M, Maddix H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1996;155(2):673-7.
- 67 Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol.* 1998;81(3):461-7.
- 68 Podesta ML, Castera R, Ruarte AC. Videourodynamic findings in young infants with severe primary reflux. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):829-33.
- 69 Sillen U, Holmdahl G, Hellstrom AL, Sjoström S, Solsnes E. Treatment of bladder dysfunction and high grade vesicoureteral reflux does not influence the spontaneous resolution rate. *J Urol.* 2007;177(1):325-9.
- 70 Schwab CW, Jr., Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM, III, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol.* 2002;168(6):2594-9.



- 71 Upadhyay J, Bolduc S, Bagli DJ, McLorie GA, Khoury AE, Farhat W. Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *J Urol.* 2003;169(5):1842-6.
- 72 Shaikh N, Hoberman A, Wise B, Kurs-Lasky M, Kearney D, Naylor S, et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics.* 2003;112(5):1134-7.
- 73 Cerwinka WH, Grattan-Smith JD, Jones RA, Haber M, Little SB, Blews DE, et al. Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2014;10(2):344-51.
- 74 Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol.* 1981;125(3):277-83.
- 75 Goldraich IH GNRO. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr.* 1983;140:212.
- 76 Ozen HA, Basar I, Erbas B, Ozen S, Ergen A, Balkanci F, et al. DMSA renal scanning versus urography for detecting renal scars in vesicoureteral reflux. *Eur Urol.* 1990;17(1):47-50.
- 77 Shanon A, Feldman W, McDonald P, Martin DJ, Matzinger MA, Shillinger JF, et al. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study. *J Pediatr.* 1992;120(3):399-403.
- 78 Smellie JM, Shaw PJ, Prescod NP, Bantock HM. <sup>99m</sup>Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan in patients with established radiological renal scarring. *Arch Dis Child.* 1988;63(11):1315-9.
- 79 Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(1):1-5.
- 80 Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol.* 1999;72(856):345-8.
- 81 Yavuz S, Anarat A, Bayazit AK. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children With Vesicoureteral Reflux. *Urology.* 2014;83(4):899-903.
- 82 Jimenez-Hereza JM, Heras-Gironella M, Loris-Pablo C, Garagorri-Otero J, Tardos-Solano MJ. [Ambulatory monitoring of arterial pressure in a group of children with reflux nephropathy of different degrees]. *An Esp Pediatr.* 1998;49(5):461-6.
- 83 Lama G, Tedesco MA, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Natale F, et al. Reflux nephropathy and hypertension: correlation with the progression of renal damage. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(3):241-5.
- 84 Patzer L, Seeman T, Luck C, Wuhl E, Janda J, Misselwitz J. Day- and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring. *J Pediatr.* 2003;142(2):117-22.



- 85 Pomeranz A, Korzets Z, Regev A, Wolach B, Bernheim J. Is greater than normal nocturnal heart rate in children with renal scars a predictor of reflux nephropathy? *Blood Press Monit.* 1998;3(6):369-72.
- 86 Yoshiara S, White RH, Raafat F, Smith NC, Shah KJ. Glomerular morphometry in reflux nephropathy: functional and radiological correlations. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(1):15-22.
- 87 Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Orikasa S. Followup study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1997;157(3):975-9.
- 88 Caione P, Villa M, Capozza N, De GM, Rizzoni G. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2004;93(9):1309-12.
- 89 Ardissino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Vigano S, et al. Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the ItalKid Project. *J Urol.* 2004;172(1):305-10.
- 90 Konda R, Kakizaki H, Nakai H, Hayashi Y, Hosokawa S, Kawaguchi S, et al. Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron.* 2002;92(4):812-6.
- 91 Christian MT, McColl JH, MacKenzie JR, Beattie TJ. Risk assessment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):376-80.
- 92 Verber IG, Strudley MR, Meller ST. 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan as first investigation of urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1988;63(11):1320-5.
- 93 Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr.* 1996;129(6):815-20.
- 94 Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, Dutour N, Allard D, Prevot N, et al. The importance of 99Tcm-DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun.* 1998;19(7):703-10.
- 95 Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(9):727-36.
- 96 Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2008;102(7):780-4.
- 97 Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ.* 1990;300(6728):840-4.
- 98 Fryczkowski M, Maruszewska J, Paradysz A, Maruszewski W. Evaluation of the course of pregnancy, delivery and the condition of the newborn infant in women operated on for vesicoureteral reflux in childhood. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(3):231-6.



- 99 el-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, Kincaid-Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1994;41(1):50-5.
- 100 Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int.* 1996;50(2):593-9.
- 101 McGladdery SL, Aparicio S, Verrier-Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *Q J Med.* 1992;83(303):533-9.
- 102 Mansfield JT, Snow BW, Cartwright PC, Wadsworth K. Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: an update with 25 years of followup. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 2):787-90.
- 103 Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD001532.
- 104 Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010;184(1):292-7.
- 105 Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010;184(1):286-91.
- 106 Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2003;88(8):688-94.
- 107 Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):785-92.
- 108 Shopfner CE. Urinary tract pathology associated with constipation. *Radiology.* 1968;90(5):865-77.
- 109 Neumann PZ, DeDomenico IJ, Nogrady MB. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics.* 1973;52(2):241-5.
- 110 Sieber WK. Hirschsprung's disease. *Curr Probl Surg.* 1978;15(6):1-76.
- 111 Kottmeier PK, Clatworthy HW, Jr. Aganglionic and functional megacolon in children--a diagnostic dilemma. *Pediatrics.* 1965;36(4):572-82.
- 112 O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child.* 1986;140(3):260-1.
- 113 Dohil R, Roberts E, Jones KV, Jenkins HR. Constipation and reversible urinary tract abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70(1):56-7.



- 114 Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1):228-32.
- 115 Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics*. 1999;103(3):E31.
- 116 Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
- 117 McKenna PH, Herndon CD. Voiding dysfunction associated with incontinence, vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol*. 2000;10(6):599-606.
- 118 O'Regan S, Schick E, Hamburger B, Yazbeck S. Constipation associated with vesicoureteral reflux. *Urology*. 1986;28(5):394-6.
- 119 Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, Tonz M, Bianchetti MG. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol*. 2003;16(1):133-8.
- 120 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.: Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2009/01; 2011.
- 121 Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62(3):534-42.
- 122 van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. *Arch Dis Child*. 1989;64(11):1629-34.
- 123 O'Regan S, Yazbeck S, Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol*. 1985;23(3):152-4.
- 124 Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139-47.
- 125 Hoebeke P, Vande WJ, Everaert K, Van LE, van Gool JD. Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. *Eur Urol*. 1999;35(1):57-69.
- 126 Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol*. 1998;81 Suppl 3:1-16.
- 127 Neveys T, von GA, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006;176(1):314-24.





- 128 Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001532.
- 129 Badachi Y, Pietrera P, Liard A, Pfister C, Dacher JN. [Vesicoureteric reflux and functional voiding dysfunction in children]. *J Radiol.* 2002;83(12 Pt 1):1823-7.
- 130 Palmer LS, Franco I, Rotario P, Reda EF, Friedman SC, Kolligian ME, et al. Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1699-702.
- 131 Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol.* 1983;130(6):1138-41.
- 132 Finnell SM, Carroll AE, Downs SM. Technical report-Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 2011;128(3):e749-e770.
- 133 Neveus T, Brandstrom P, Linner T, Jodal U, Hansson S. Parental experiences and preferences regarding the treatment of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(1):26-30.
- 134 Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(431):87-9.
- 135 Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int.* 2003;92(3):285-8.
- 136 Ogan K, Pohl HG, Carlson D, Belman AB, Rushton HG. Parental preferences in the management of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001;166(1):240-3.
- 137 Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol.* 1992;148(5 Pt 2):1703-5.
- 138 Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology.* 2000;55(6):939-43.
- 139 Alvarez AM, de la Pena ZE, Hernandez C, V, Amaruch GN, de la Morena Gallego JM, Llorente AC. [Updated analysis of the efficacy of therapeutic options in primary vesicoureteral reflux]. *Arch Esp Urol.* 2008;61(2):147-59.
- 140 Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, et al. Vesicoureteral reflux: Current trends in diagnosis, screening, and treatment. *European Urology.* 2012;61(4):773-82.
- 141 Holmdahl G, Brandstrom P, Lackgren G, Sillen U, Stokland E, Jodal U, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: II. Vesicoureteral Reflux Outcome. *Journal of Urology.* 2010;184(1):280-5.
- 142 Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22.



- 143 de la Peña E. Tratamiento del reflujo vesicoureteral primario en la infancia: comparación de dos revisiones sistemáticas. *Actas Urol Esp.* 2005;29(2):138-62.
- 144 Aboutaleb H, Bolduc S, Upadhyay J, Farhat W, Bagli DJ, Khoury AE. Subureteral polydimethylsiloxane injection versus extravesical reimplantation for primary low grade vesicoureteral reflux in children: a comparative study. *J Urol.* 2003;169(1):313-6.
- 145 Pelaez MD, varez Zapico JA. [Current aspects in the treatment of vesicoureteral reflux. Analysis of our experience]. *Cir Pediatr.* 2001;14(3):112-5.
- 146 Minevich E, Aronoff D, Wacksman J, Sheldon CA. Voiding dysfunction after bilateral extravesical detrusorrhaphy. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1004-6.
- 147 Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol.* 1992;148(5 Pt 2):1657-61.
- 148 Vuckov S, Nikolic H, Kvesic A, Bukvic N. Our experience in the treatment of the vesico-ureteral reflux with Lich-Gregoir antireflux surgical procedure. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9(1):33-6.
- 149 Dietz HG, Schmidt A, Bader JB, Markus A. The Politano-Leadbetter antireflux plasty. Investigation of complications in 245 children. *Eur J Pediatr Surg.* 1996;6(5):277-80.
- 150 El-Ghoneimi A, Deffarges C, Hankard R, Jean-Eudes F, Aigrain Y, Jacqz-Aigrain E. Intravesical morphine analgesia is not effective after bladder surgery in children: results of a randomised double-blind study. *J Urol.* 2002;168(2):694-7.
- 151 Cain MP, Husmann DA, McLaren RH, Kramer SA. Continuous epidural anesthesia after uretero-neocystostomy in children. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 2):791-3.
- 152 Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol.* 1998;159(3):1019-21.
- 153 Chertin B, De CD, Puri P. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. *J Urol.* 2003;169(5):1847-9.
- 154 Montero M, Mendez R, Tellado M, Pais E, Vela D, Candal J. Estudio comparativo del tratamiento del reflujo vesicoureteral en la infancia: revisión de 636 unidades reflucentes. *Cir Pediatr.* 1999;12(4):144-7.
- 155 Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1007-11.
- 156 Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 2):1856-9.



- 157 Higham-Kessler J, Reinert SE, Snodgrass WT, Hensle TW, Koyle MA, Hurwitz RS, et al. A review of failures of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer microspheres. *J Urol.* 2007;177(2):710-4.
- 158 Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1695-8.
- 159 Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 2):1626-8.
- 160 Herz D, Hafez A, Bagli D, Capolicchio G, McLorie G, Khoury A. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol.* 2001;166(5):1880-6.
- 161 Kouame DB, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M. [Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux (VUR) in children: results of 9 years of use of Macroplastique (polydimethylsiloxane)]. *Prog Urol.* 2003;13(6):1368-71.
- 162 Luque MR, Molina HE, Arrojo VF, De Tomas PE, Martin-Crespo IR, Martin SL. Estudio urodinámico de la disfunción vesical en el reflujo vesicoureteral recurrente. *An Esp Pediatr.* 1991;35(5):350-2.
- 163 Méndez Gallar R. Reflujo vesicoureteral grados III-IV: Factores implicados en la efectividad del tratamiento endoscópico con respecto a la terapia médica y quirúrgica en pacientes pediátricos Hospital Juan Canalejo. La Coruña. Tesis doctoral; 2003.
- 164 Somoza I, Vela D, Liras J, Mendez R, Tellado MG, Abuin AS, et al. [Success of endoscopic management in vesicoureteral reflux, conditioned by ureteral dilatation]. *Cir Pediatr.* 2003;16(2):90-4.
- 165 Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1593-5.
- 166 Merrot T, Ouedraogo I, Hery G, Alessandrini P. Preliminary results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in children. Prospective comparative study of Deflux vs. Coaptite. *Prog Urol.* 2005;15(6):1114-9.
- 167 Mevorach RA, Hulbert WC, Rabinowitz R, Kennedy WA, Kogan BA, Kryger JV, et al. Results of a 2-year multicenter trial of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with synthetic calcium hydroxyapatite. *J Urol.* 2006;175(1):288-91.
- 168 Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610.

- 169** National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management (2007). Urinary tract infection in children. Evidence Update October; 2013.
- 170** Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol*. 1983;129(6):1190-4.
- 171** Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*. 1994;308(6938):1193-6.
- 172** Owen D, Vidal-Alaball J, Mansour M, Bordeaux K, Verrier Jones K, Edwards A. Parent's opinions on the diagnosis of children under 2 years of age with urinary tract infection. *Fam Pract*. 2003;20:531-7.
- 173** Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):843-52.
- 174** Diagnosing urinary tract infection (UTI) in the under fives. *Effective Health Care*. 2004;8(6).
- 175** UTI Guideline Team CCShMC. Evidence based clinical practice guideline for medical management of first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less. Guideline 7 ed. 2005. p. 1-20.
- 176** Committee on Standards of Child Health Care. Standards of child health care. 3<sup>rd</sup> ed. Evanston: American Academy of Pediatrics; 1977. p. 9-36.
- 177** Guidelines for health supervision II. Evanston: American Academy of Pediatrics; 1998.
- 178** Mortimer EA. Preventive pediatrics and epidemiology. In: Behrman RE, Vaughan VC, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1987. p. 158.
- 179** Stephens MB, Wilder L, Hsu JT. Clinical inquiries. Is screening urinalysis in children worthwhile? *J Fam Pract*. 2003;52(11):894-5.
- 180** Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74(6):925-33.
- 181** Savage DC, Wilson MI, McHardy M, Dewar DA, Fee WM. Covert bacteriuria of childhood. A clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child*. 1973;48(1):8-20.
- 182** Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child*. 1975;50(2):90-102.
- 183** Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J, et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1650-2.



- 184 Savage DC, Howie G, Adler K, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*. 1975;1(7903):358-61.
- 185 Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up. *J Pediatr*. 1978;92(2):194-9.
- 186 Covert bacteriuria in schoolgirls in Newcastle upon Tyne: a 5-year follow-up. Newcastle Covert Bacteriuria Research Group. *Arch Dis Child*. 1981;56(8):585-92.
- 187 Hansson S, Jodal U, Noren L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*. 1989;84(6):964-8.
- 188 Aggarwal VK, Verrier JK, Asscher AW, Evans C, Williams LA. Covert bacteriuria: long term follow up. *Arch Dis Child*. 1991;66(11):1284-6.
- 189 Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int*. 1996;50(1):312-29.
- 190 Narchi H, Jones KV. Are routine urine cultures helpful in the management of asymptomatic infants or preschool children with a previous urinary tract infection? *Arch Dis Child*. 2005;90(1):103-4.
- 191 Randolph MF, Morris KE, Gould EB. The first urinary tract infection in the female infant. Prevalence, recurrence, and prognosis: a 10-year study in private practice. *J Pediatr*. 1975;86(3):342-8.
- 192 Wettergren B, Hellstrom M, Stokland E, Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ*. 1990;301(6756):845-8.
- 193 Kemper KJ, Avner ED. The case against screening urinalyses for asymptomatic bacteriuria in children. *Am J Dis Child*. 1992;146(3):343-6.
- 194 Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):499-512.
- 195 Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):48-52.
- 196 Male circumcision. *Pediatrics*. 2012;130(3):e756-e785.
- 197 Morris BJ, Wiswell TE. Circumcision and lifetime risk of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2013;189(6):2118-24.
- 198 Alsaywid BS, Saleh H, Deshpande A, Howman-Giles R, Smith GH. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. *J Urol*. 2010;184(4 Suppl):1598-603.
- 199 Neonatal circumcision revisited. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1996;154(6):769-80.



- 200** Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. *Pediatrics*. 1999;103(3):686-93.
- 201** Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):853-8.
- 202** Gonzalez de Dios J, Gonzalez Rodriguez P. En niños con reflujo vesicoureteral de alto grado o infecciones urinarias de repetición, la circuncisión puede ser de utilidad para reducir la incidencia de nuevos episodios. *Evid Pediatr*. 2005;1:9-12.
- 203** Faut-il réaliser une circoncision chez les petits garçons porteurs d'un reflux vésico-renal? *Prog Urol*. 1998;8:895-6.
- 204** Elder JS, Snyder HM, Peters C, Arant B, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Variations in practice among urologists and nephrologists treating children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1992;148(2 Pt 2):714-7.
- 205** Thompson M, Simon SD, Sharma V, Alon US. Timing of follow-up voiding cystourethrogram in children with primary vesicoureteral reflux: development and application of a clinical algorithm. *Pediatrics*. 2005;115(2):426-34.
- 206** Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrography after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol*. 1997;158(3 Pt 2):1229-31.
- 207** Bomalaski MD, Ritchey ML, Bloom DA. What imaging studies are necessary to determine outcome after ureteroneocystostomy? *J Urol*. 1997;158(3 Pt 2):1226-8.
- 208** El-Ghoneimi A, Odet E, Lamer S, Baudouin V, Lottmann H, Aigrain Y. Cystography after the Cohen ureterovesical reimplantation: is it necessary at a training center? *J Urol*. 1999;162(3 Pt 2):1201-2.
- 209** Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLorie GA, Bigli D, et al. Are postoperative studies justified after extravescial ureteral reimplantation? *J Urol*. 2000;164(3 Pt 2):1064-6.
- 210** Lavine MA, Siddiq FM, Cahn DJ, Caesar RE, Koyle MA, Caldamone AA. Vesicoureteral reflux after ureteroneocystostomy: indications for postoperative voiding cystography. *Tech Urol*. 2001;7(1):50-4.
- 211** Grossklaus DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. Is postoperative cystography necessary after ureteral reimplantation? *Urology*. 2001;58(6):1041-5.
- 212** Polito C, Rambaldi PF, La MA, Mansi L, Di TR. Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(8-9):827-30.



- 213** Poli-Merol ML, Francois S, Pfliger F, Lefebvre F, Roussel B, Liehn JC, et al. Interest of direct radio-nuclide cystography in repeated urinary tract infection exploration in childhood. *Eur J Pediatr Surg.* 1998;8(6):339-42.
- 214** Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, Marino V, Minordi LM, Marano P. The accuracy of voiding urosonography in detecting vesico-ureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr.* 2002;161(7):380-4.
- 215** Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(1):52-60.
- 216** Mentzel HJ, Vogt S, John U, Kaiser WA. Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):272-6.
- 217** Vassiou K, Vlychou M, Moissidou R, Sioka A, Fezoulidis IV. Contrast-enhanced sonographic detection of vesicoureteral reflux in children: comparison with voiding cystourethrography. *Rofo.* 2004;176(10):1453-7.
- 218** Galia M, Midiri M, Pennisi F, Farina R, Bartolotta TV, De MM, et al. Vesicoureteral reflux in young patients: comparison of voiding color Doppler US with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis or exclusion. *Abdom Imaging.* 2004;29(3):303-8.
- 219** Nakamura M, Shinozaki T, Taniguchi N, Koibuchi H, Momoi M, Itoh K. Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography reveals utility of sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1422-6.
- 220** Radmayr C, Klauser A, Pallwein L, Zurnedden D, Bartsch G, Frauscher F. Contrast enhanced reflux sonography in children: a comparison to standard radiological imaging. *J Urol.* 2002;167(3):1428-30.
- 221** Piaggio G, gl' Innocenti ML, Toma P, Calevo MG, Perfumo F. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(1):18-22.
- 222** Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Baldari S, Fede C. Vesicoureteral reflux: comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):768-71.
- 223** Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr.* 2000;136(1):30-4.
- 224** Chandra M. Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders. *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(2):164-70.
- 225** LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº 274, (2002).

