

Mesa Redonda. Actualización en Nefrología infantil

Importancia del reflujo vesicoureteral en Pediatría. Seguimiento conjunto del paciente entre Nefrología y Cirugía Pediátrica

R. GARROTE MOLPECERES¹, A. SÁNCHEZ- ABUÍN², V. ARROYO ALONSO², O.D. GÓMEZ BELTRÁN²,
M.E. MOLINA VÁZQUEZ², R. AGUILAR CUESTA²

¹Unidad de Nefrología Pediátrica, ²Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESUMEN

El *reflujo vesicoureteral (RVU)* es la malformación nefrourológica más frecuente del recién nacido, pudiendo aparecer de forma secundaria en otras patologías malformativas, como en el caso de las valvas de uretra posterior, o ser secundario a una disfunción de la unión ureterovesical. De esta manera se distinguen dos fenotipos de pacientes, por un lado los diagnosticados en época prenatal o neonatal, generalmente varones, con afección anatómica y/o funcional de la unión ureterovesical, lo que se conoce con el nombre de “*RVU primario*”, frente a formas postnatales en el escolar mayor, generalmente mujeres con disfunción vesical y de la unión ureterovesical, conocidas como “*RVU secundario*”. Estas formas clínicas presentan distinta evolución clínica y pronóstico, con desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) debida a un mal desarrollo nefrourológico asociado o no a infecciones urinarias recurrentes. La técnica *gold standard* para diagnosticar daño renal es la *gammagrafía renal DMSA Tc99* mientras que la prueba diagnóstica de RVU es la *cistouretrografía miccional seriada (CUMS)*. El tratamiento inicial debe ser conservador optimizando medidas higiénicas, dada la posibilidad de resolución espontánea del mismo con el tiempo, principalmente de las formas leves de RVU, reservando el tratamiento quirúrgico correctivo en las formas severas y con mala evolución clínica, por el probable desarrollo de ERC que puede conducir al paciente a una enfermedad renal termi-

nal con necesidad de técnicas de depuración extrarrenal o incluso trasplante renal. Dicho tratamiento quirúrgico será preferentemente endoscópico. Aún existe controversia en el uso de profilaxis antibiótica, recomendándose en casos concretos. Un manejo integral multidisciplinar del paciente mejorará su pronóstico renal y vital, así como su calidad de vida y la de su familia.

Palabras clave: Reflujo vesicoureteral infantil; Enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most frequent nephrourological malformation of the newborn, and may appear secondary in other malformative pathologies, such as in the case of the posterior urethral leaflets, or be secondary to a dysfunction of the ureterovesical junction. In this way, two phenotypes of patients are distinguished, on the one hand those diagnosed in the prenatal or neonatal period, generally males, with anatomical and/or functional affection of the ureterovesical junction, which is known as the “*primary VUR*”, compared to postnatal forms in the older schoolchild, generally women with bladder and ureterovesical junction dysfunction, known as “*secondary VUR*”. These clinical forms present different clinical and prognostic evolution, with development of chronic kidney disease (CKD) due to poor nephrourological development frequently associ-

Correspondencia: Rebeca Garrote Molpeceres. Unidad de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Correo electrónico: rebecagm22@gmail.com

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ated with recurrent urinary infections. The gold standard technique for diagnosing kidney damage is nuclear renal scanning with dimercaptosuccinic acid (DMSA), while the diagnostic test for VUR is voiding cystourethrography (VCUG). Initial treatment should be conservative, optimizing hygienic measures, given the possibility of spontaneous resolution of it over time, mainly in mild forms of VUR, reserving corrective surgical treatment in severe forms and with poor clinical evolution, due to the probable development of CKD that can lead the patient to end-stage kidney disease with the need for extrarenal clearance techniques or even kidney transplantation. Surgical treatment will preferably be endoscopic. There is still controversy in the use of antibiotic prophylaxis, being recommended in specific cases. A comprehensive multidisciplinary management of the patient will improve their renal and vital prognosis, as well as their quality of life and that of their family.

Key words: Vesicoureteral reflux; Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, probablemente debido a una disfunción de la unión ureterovesical^(1,2).

Leonardo da Vinci fue el primero en describir la anatomía anormal del tracto urinario y su posible relación con el reflujo vesicoureteral. El primero en documentar experimentalmente el reflujo fue Semblinow en 1883, en conejos anestesiados. No es hasta 1893 cuando Pozzi tiene una evidencia accidental de la aparición del reflujo en seres humanos, al ver retornar orina por el uréter distal tras realizar una nefrectomía⁽³⁻⁵⁾.

El RVU se clasifica en primario cuando se debe a un defecto anatómico o funcional de la unión ureterovesical o en secundario si existe una causa patogénica anatómica (ej. valvas de uretra posterior) o funcional (ej. vejiga neurógena)^(1,2).

Las formas de RVU primario son las más frecuentes y se deben a que existe un trayecto corto del recorrido intravesical del uréter determinado genéticamente y manifestado de forma congénita. La resolución espontánea del RVU primario puede ocurrir con el crecimiento del paciente ya que al crecer la vejiga aumenta el trayecto intravesical del uréter, mejorando la función del mecanismo antirreflujo de la unión ureterovesical. Las formas secundarias de RVU se deben a un aumento de presión intravesical que provoca un fallo en el cierre de la unión ureterovesical durante la contracción de la vejiga, estas formas de RVU no se corrigen espontáneamente^(1,2).

El RVU puede conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC)⁽⁶⁻⁸⁾ y constituye la patología urológica pediátrica más interesante en el momento actual debido a las controversias establecidas en su tratamiento en los últimos años^(9,10).

Al finalizar la lectura de este artículo usted será capaz de:

- Entender la importancia del RVU.
- Conocer las opciones de tratamiento e indicaciones de profilaxis antibiótica.
- Comprender las complicaciones médicas asociadas y, por tanto, la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento individualizado en función del riesgo particular de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC).

EPIDEMIOLOGÍA

El RVU es la anomalía nefrourológica más frecuente en la infancia, con una prevalencia del 1% en recién nacidos vivos⁽¹¹⁻¹³⁾. Esta prevalencia aumenta en el caso de neonatos con hidronefrosis prenatal al 15% y en niños con infecciones urinarias recurrentes al 30-45%⁽¹⁴⁾. Además, el riesgo de desarrollar un RVU primario varía con la edad, el sexo y la raza, siendo más frecuente en mujeres menores de 2 años y de raza caucásica⁽¹⁵⁾ en EEUU frente a un predominio de casos en varones de la misma edad y raza en Europa y Asia, si bien es cierto que la hidronefrosis prenatal es más frecuente en varones⁽¹⁶⁾.

Existe una predisposición genética para el desarrollo de RVU primario, con una prevalencia del 27,4% en hermanos de un niño diagnosticado de RVU y del 35,7% en los hijos de dicho paciente⁽¹⁴⁾. Además existe mayor tasa de RVU en gemelos homocigotos (80% de concordancia) que en gemelos dicigotos (35%)⁽¹⁷⁾. Se desconocen con exactitud los genes afectados que predisponen a padecer RVU, aunque algunos estudios apuntan a mutaciones en los genes AGTR2, HNF1B, PAX2, RET, ROBO2 y UPKA3⁽¹⁸⁾. Otros estudios han sugerido la posibilidad de tener predisposición genética para el desarrollo de cicatrices renales, lo que explicaría la variabilidad de su desarrollo en los pacientes afectados de RVU^(19,20). Se han descrito ciertos polimorfismos en genes vasomotores e inflamatorios y ciertos locus en el cromosoma 17 que predispondrían al desarrollo de cicatrices renales, mientras que determinados locus del cromosoma 11 actuarían como protectores.

Existe una tasa aproximada de resolución espontánea anual del 4%. La tasa familiar fue menor en familias con RVU de altos grados, siendo del 9,8% para grados III-IV frente al 16,7% en grados I-II⁽¹⁴⁾ (Fig. 1).

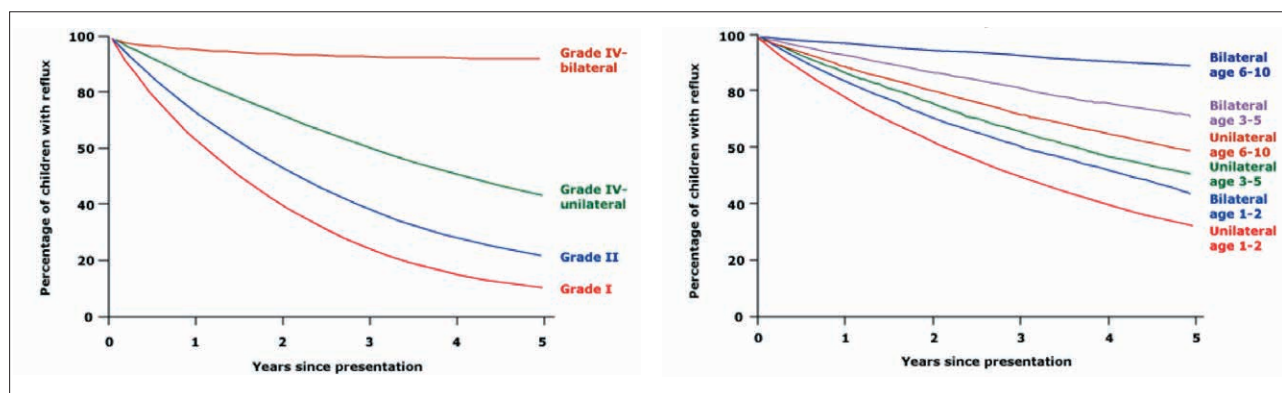


Figura 1. Porcentaje de niños con RVU de diversos grados según el tiempo de evolución (recuperación espontánea)⁽²¹⁾.

CLASIFICACIÓN DEL RVU

Además de dividirlo en “RVU primario” o “RVU secundario”, lo podemos clasificar en función del grado de afectación de la vía urinaria y del parénquima renal en 5 grados según su gravedad (leves I-II, moderado III, graves IV-V), representados en la Tabla I y la Figura 2. Esta es la clasificación más aceptada, establecida por el *International Reflux Study Committee*⁽²²⁾ en el niño.

Como dijimos anteriormente, la definición de “RVU primario” vs “RVU secundario” clasifica al RVU en función del daño anatómico o funcional de la unión ureterovesical de forma congénita o adquirida, pero existen otras causas de RVU distintas de la afectación del mecanismo valvular, como la presencia de una disfunción vesical o un síndrome de eliminación disfuncional, siendo importante hacer una valoración de la función vesical^(1,2).

FORMAS CLÍNICAS DEL RVU

Patrones clínicos del RVU

Podemos diferenciar 3 patrones clínicos:

- Presentación prenatal.
- Presentación postnatal en época de neonato, lactante o escolar pequeño.
- Presentación postnatal en escolar mayor.

Las dos primeras formas clínicas están relacionadas con formas de RVU asociadas a anomalías en la unión vesicoureteral principalmente, bien de diagnóstico intraútero con ureterohidronefrosis de diversos grados o bien de forma postnatal tras una primera infección de orina en un niño, generalmente varón, que puede tener o no el antecedente de una hidronefrosis leve prenatal con ecografía postnatal

TABLA I. GRADOS DE REFLUJO VESICoureTERAL (RVU) SEGÚN EL INTERNATIONAL REFLUX STUDY COMMITTEE⁽²²⁾.

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

normal. Sin embargo, la forma de presentación postnatal en el escolar mayor se da con mayor frecuencia en niñas y se relaciona con la presencia de una disfunción vesical o un síndrome de eliminación disfuncional^(1,2).

Asociación con enfermedad renal crónica (ERC)

El RVU se asocia con daño en el parénquima renal, con posibilidad de evolucionar a ERC. Este daño renal asociado se conoce con el nombre de nefropatía del reflujo (NR) o nefropatía cicatricial (NC), pudiendo tener un origen congénito o adquirido. Este daño renal se debe a dos causas, por una parte a la formación de cicatrices renales secundarias a una incidencia incrementada de Pielonefritis, mayor al aumentar el grado de RVU, y por otra parte, debido a un anormal desarrollo del tejido renal, causando una hipodisplasia renal congénita^(1,23,24).

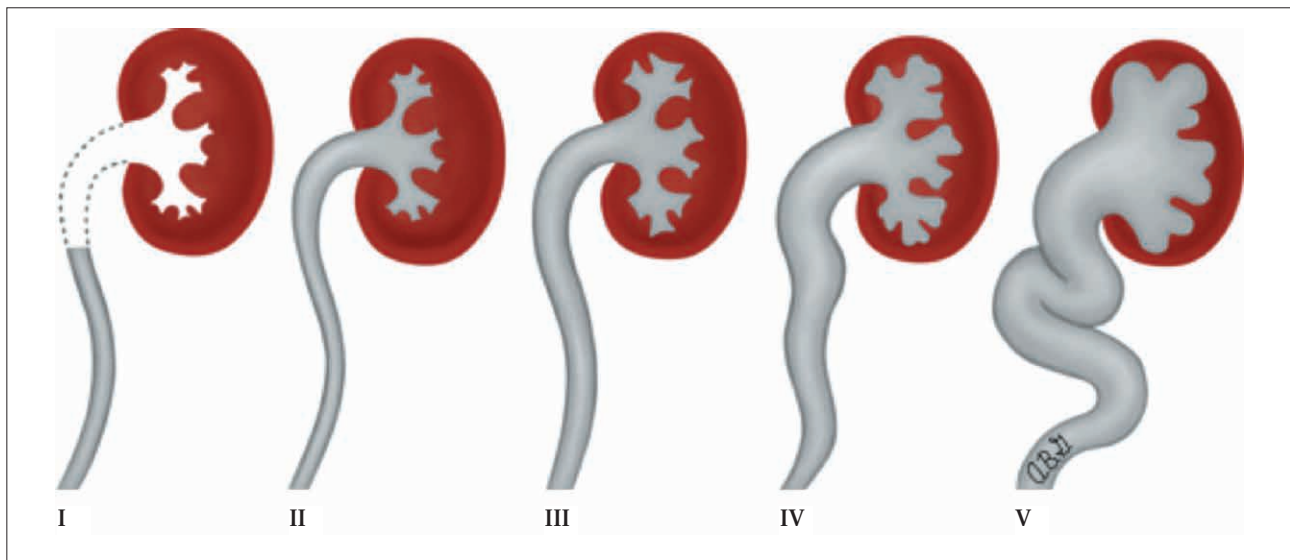


Figura 2. Grados de RVU (leves I-II, moderado III, graves IV-V).

La asociación RVU, ITU y síndrome de eliminación disfuncional está muy bien estudiada. Pacientes con RVU de alto grado ya aquellos con síndrome de eliminación disfuncional tienen alto riesgo de daño renal adquirido.

El Registro Español de Prevalencia de Insuficiencia Renal II (REPIR II) recoge en sus datos publicados referentes a registros de los años 2007-2008 que de 603 pacientes registrados, pertenecientes a 37 centros hospitalarios, un 59% (356) presentaba ERC secundaria a anomalías estructurales, siendo el RVU la patología más frecuente, objetivándose mayor incidencia en varones (76%). Esto supone una incidencia de insuficiencia renal no terminal de 8,66 por millón de población (ppm) menores 18 años con una prevalencia de 71,06 por millón de población (ppm) menores 18 años⁽²⁵⁾.

Según datos publicados en la Guía de Práctica Clínica para el Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral Primario o Esencial de 2014⁽²⁶⁾:

- La prevalencia de daño renal en sujetos diagnosticados de RVU, se incrementa con la edad del diagnóstico (10% RNPT, 26% < 8 años, 47% > 8 años, 94% adultos).
- La ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU y de NR tanto en niños como en adultos (41% de pacientes diagnosticados de RVU tras ITU), siendo mayor en RVU de grados III-V que en grados I-II (53% vs 25%).
- En casos de diagnóstico de RVU por hidronefrosis prenatal se estima una NR un 21,8%.

- En el estudio familiar de hermanos, sintomáticos y asintomáticos, de niños con RVU se encuentra NR en el 22,8% de los hermanos. La NR es más frecuente en mujeres, salvo en el 1^{er} año de vida.
- 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. Presentan un riesgo incrementado de preeclampsia durante el embarazo. Además se señala que la toma de PA mediante MAPA mejora la precisión del diagnóstico.

En pacientes adultos tratados durante su infancia por RVU, la presencia de proteinuria, el gran número de años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad y la presencia de cicatrices renales aparecieron como factores predictivos independientes de un bajo filtrado glomerular estimado (FGe) por creatinina con microalbuminuria o de un bajo FGe por cistatina-creatinina. La presencia de cicatrices renales bilaterales apareció como un factor de riesgo independiente de desarrollo de ERC⁽²⁷⁾.

Parece claro que los niños diagnosticados de RVU pueden presentar al diagnóstico o desarrollar posteriormente una NR que a su vez puede progresar. 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.

TABLA II. RECOMENDACIONES DE SCREENING DE RVU EN NIÑOS⁽²⁸⁾.

- Los padres de niños con RVU deben ser informados de que existe alta incidencia de RVU en los hermanos del paciente y en la descendencia de este.
- Si se realiza el screening, los hermanos deben estudiarse mediante ecografía renal, evitando realizar CUMS si hay evidencia de cicatrices renales en la ecografía o historia de infecciones del tracto urinario.
- En niños mayores continentales, no aporta nada realizar screening de RVU.

INDICACIONES DE SCREENING DE RVU

La Asociación Europea de Urología publicó en 2012 la Guía Clínica para el manejo del RVU en niños, en la que proporciona una serie de recomendaciones para efectuar el screening de niños con RVU mediante cistouretrografía miccional seriada (CUMS) como prueba inicial, como se muestra en la Tabla II⁽²⁸⁾.

Debido a que el RVU es una patología con poca clínica en periodo neonatal o la primera infancia, salvo por la presencia de infecciones del tracto urinario, se recomienda su estudio mediante CUMS en las circunstancias recogidas en la Tabla III⁽¹⁾.

Se recomienda realizar CUMS en el estudio diagnóstico inicial, para valorar gravedad del RVU y detectar anomalías anatómicas asociadas. La cistografía isotópica puede indicarse para el seguimiento, con el fin de determinar la persistencia o resolución del RVU^(1,2).

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE

Objetivos del tratamiento del RVU^(1,2)

Los **objetivos del tratamiento del RVU** serán los siguientes:

1. Prevenir la aparición de infecciones febriles del tracto urinario.
2. Reducir la probabilidad de formación de cicatrices en el parénquima renal para evitar el desarrollo de ERC.
3. Identificar y tratar a los niños con disfunción vesical y/o estreñimiento.
4. Identificar y tratar adolescentes con RVU previo a un embarazo.

El **tratamiento inicial** del paciente con RVU debe ser conservador, estableciendo adecuadas medidas higiénicas generales que consisten en realizar micciones frecuentes,

TABLA III.

Indicaciones de estudio mediante CUMS en niños¹

- Niño o niña con ITU recurrente (≥ 2 episodios de ITU febril, 1 ITU febril y ≥ 1 cistitis, o ≥ 3 cistitis aisladas).
- Alteraciones en las pruebas de imagen previas (ecografía renal o gammagrafía renal DMSA Tc-99).
- Signos de disfunción del tracto urinario inferior.
- Antecedentes familiares de RVU.

Indicaciones de estudio en neonatos con hidronefrosis prenatal mediante CUMS

- Hidronefrosis dilatadas de grado III-IV (clasificación de la Sociedad de Urología Fetal).
- Dilatación ureteral.
- Vejiga anómala en el estudio ecográfico.
- Niños y niñas con HNP que no cumplen los criterios anteriores pero desarrollen ITU.

evitar el estreñimiento, recomendar una ingesta adecuada de líquidos y prevenir infecciones del tracto urinario (ITUs)^(1,2).

El tratamiento de nuestro paciente dependerá de las características del RVU y del riesgo individual que presente para desarrollar ERC o terminar (ERT). **Dichorriesgo individual de desarrollo de ERC** dependerá de los siguientes factores⁽²⁾:

1. Edad de presentación.
2. Sexo.
3. Historial de pielonefritis y cicatrices renales.
4. Grado de reflujo.
5. Disfunción del esfínter vesical.
6. Estado de circuncisión.

Aunque hay que recordar que existe posibilidad de resolución espontánea o mejoría progresiva en los casos de RVU de bajos grados, principalmente unilaterales. En este sentido Lee y Park publicaron nomogramas predictivos de resolución espontánea del RVU en función de la edad, del sexo y del grado de RVU que se pueden consultar atendiendo a las características de nuestro paciente⁽²⁹⁾. (Fig. 3)

Controversia en el uso de profilaxis antibiótica

Existen numerosos estudios que han intentado determinar la necesidad o no de realizar profilaxis antibiótica en pacientes diagnosticados de RVU, con distintos resultados. En esta revisión destacamos el estudio RIVUR (*Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux*) de Mattoo y colaboradores⁽³⁰⁾ y el estudio CUTIE (*Careful Urinary Tract Infection Evaluation*) de Keren y colaboradores⁽³¹⁾.

Presentation	Ureteral Anatomy	Age (years)	Time to Resolution (years)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4-5	Presentation	Ureteral Anatomy	Age (years)	Time to Resolution (years)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4-5					
				% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)					% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)					
PNH/Sibling VUR	Single	<1 y	1	55 (48, 61)	46 (41, 50)	35 (32, 39)	24 (20, 27)	PNH/Sibling VUR	Single	<1 y	1	43 (36, 49)	35 (31, 39)	27 (24, 30)	17 (14, 20)					
			2	79 (72, 85)	70 (65, 74)	58 (54, 62)	41 (36, 46)									2	67 (59, 74)	58 (52, 63)	46 (42, 50)	32 (27, 36)
			3	88 (82, 92)	81 (77, 85)	69 (65, 73)	52 (45, 57)									3	78 (70, 84)	69 (63, 74)	57 (52, 62)	40 (34, 46)
			4	93 (88, 96)	87 (83, 90)	77 (73, 81)	60 (53, 66)									4	85 (78, 90)	77 (71, 82)	65 (60, 70)	48 (41, 54)
			5	96 (92, 98)	91 (88, 94)	83 (78, 86)	66 (59, 72)									5	90 (83, 94)	83 (77, 87)	71 (66, 76)	54 (46, 60)
		≥1 y	1	45 (38, 51)	37 (33, 41)	28 (25, 31)	18 (15, 22)	PNH/Sibling VUR	Single	≥1 y	1	35 (28, 41)	28 (24, 32)	21 (18, 24)	14 (11, 16)					
			2	70 (62, 76)	60 (55, 65)	48 (43, 53)	33 (28, 38)									2	57 (48, 65)	48 (42, 54)	37 (33, 42)	25 (21, 29)
			3	81 (73, 86)	72 (66, 77)	59 (54, 64)	43 (36, 48)									3	69 (59, 76)	59 (52, 65)	47 (42, 52)	33 (27, 38)
			4	87 (80, 91)	79 (74, 84)	68 (62, 72)	50 (42, 56)									4	77 (67, 83)	67 (60, 73)	55 (49, 60)	39 (32, 45)
			5	91 (85, 95)	85 (79, 89)	74 (68, 78)	56 (48, 63)									5	82 (73, 88)	74 (66, 79)	61 (55, 67)	44 (37, 51)
	Duplication	<1 y	1	40 (32, 48)	33 (27, 38)	25 (20, 29)	16 (12, 19)	Duplication	<1 y	1	31 (23, 37)	25 (20, 29)	18 (15, 22)	12 (9, 14)						
			2	64 (53, 72)	55 (46, 62)	43 (36, 49)	29 (23, 35)								2	52 (41, 61)	43 (35, 50)	33 (27, 39)	22 (17, 27)	
			3	75 (64, 83)	66 (57, 73)	54 (46, 61)	38 (30, 44)								3	63 (51, 72)	54 (45, 61)	42 (35, 49)	29 (22, 34)	
			4	83 (72, 89)	74 (65, 81)	62 (53, 69)	45 (36, 52)								4	71 (59, 80)	62 (52, 69)	50 (41, 57)	34 (27, 41)	
			5	87 (78, 93)	80 (71, 86)	68 (59, 75)	50 (41, 58)								5	77 (65, 85)	68 (58, 76)	56 (47, 63)	39 (31, 47)	
		≥1 y	1	32 (25, 39)	26 (21, 31)	19 (15, 23)	12 (9, 15)	Duplication	≥1 y	1	24 (18, 30)	19 (15, 24)	14 (11, 17)	9 (7, 11)						
			2	54 (43, 63)	45 (37, 52)	35 (28, 41)	23 (18, 28)								2	43 (33, 51)	35 (28, 41)	26 (21, 31)	17 (13, 21)	
			3	65 (54, 74)	56 (47, 64)	44 (36, 51)	30 (23, 36)								3	53 (41, 62)	44 (35, 52)	34 (27, 40)	23 (17, 28)	
			4	73 (62, 82)	64 (54, 72)	52 (43, 59)	36 (28, 43)								4	61 (49, 71)	52 (42, 60)	41 (33, 48)	27 (21, 33)	
			5	79 (68, 87)	70 (60, 78)	58 (49, 66)	41 (32, 49)								5	67 (54, 77)	58 (47, 66)	46 (37, 54)	32 (24, 38)	
UTI	Single	<1 y	1	47 (41, 53)	39 (35, 42)	30 (27, 33)	19 (16, 23)	UTI	Single	<1 y	1	37 (31, 42)	30 (26, 33)	22 (20, 25)	14 (12, 17)					
			2	72 (65, 78)	62 (58, 66)	50 (46, 54)	35 (30, 40)									2	59 (52, 66)	50 (46, 54)	39 (36, 43)	26 (22, 30)
			3	82 (76, 87)	74 (69, 78)	62 (57, 66)	44 (38, 50)									3	71 (63, 77)	61 (57, 66)	49 (45, 53)	34 (29, 39)
			4	88 (83, 92)	81 (77, 85)	70 (65, 74)	52 (45, 58)									4	79 (71, 84)	70 (64, 74)	57 (53, 61)	41 (34, 46)
			5	92 (88, 95)	86 (82, 89)	76 (71, 80)	58 (50, 65)									5	84 (77, 89)	76 (71, 80)	64 (59, 68)	46 (39, 52)
		≥1 y	1	38 (33, 43)	31 (28, 34)	24 (21, 26)	15 (13, 18)	UTI	Single	≥1 y	1	29 (24, 34)	23 (21, 26)	17 (16, 19)	11 (9, 13)					
			2	62 (55, 68)	52 (49, 56)	41 (38, 44)	28 (23, 32)									2	50 (43, 56)	41 (37, 45)	32 (29, 34)	21 (17, 24)
			3	73 (66, 79)	64 (60, 68)	52 (48, 55)	36 (30, 41)									3	61 (53, 67)	52 (47, 56)	40 (37, 44)	27 (23, 31)
			4	81 (74, 86)	72 (68, 76)	60 (55, 63)	43 (36, 48)									4	69 (61, 75)	59 (55, 64)	48 (44, 51)	33 (27, 38)
			5	86 (80, 90)	78 (74, 81)	66 (61, 70)	48 (41, 55)									5	75 (67, 81)	66 (61, 70)	54 (49, 57)	38 (32, 43)
	Duplication	<1 y	1	34 (27, 41)	27 (22, 32)	21 (17, 24)	13 (10, 16)	Duplication	<1 y	1	26 (20, 31)	20 (16, 24)	15 (12, 18)	10 (7, 12)						
			2	56 (46, 64)	47 (40, 54)	37 (30, 42)	24 (19, 29)								2	44 (35, 52)	36 (30, 42)	28 (23, 32)	18 (14, 22)	
			3	68 (57, 76)	58 (50, 65)	46 (39, 53)	32 (25, 38)								3	55 (44, 64)	46 (38, 53)	36 (30, 42)	24 (18, 29)	
			4	76 (65, 83)	66 (57, 73)	54 (46, 61)	38 (30, 45)								4	63 (52, 72)	54 (45, 61)	42 (35, 49)	29 (22, 35)	
			5	81 (71, 88)	72 (64, 79)	60 (51, 67)	43 (34, 51)								5	70 (58, 78)	60 (51, 67)	48 (40, 55)	33 (26, 40)	
		≥1 y	1	27 (21, 33)	22 (18, 25)	16 (13, 19)	10 (8, 13)	Duplication	≥1 y	1	20 (15, 25)	16 (13, 19)	12 (9, 14)	7 (6, 9)						
			2	47 (38, 54)	38 (32, 44)	29 (24, 34)	19 (15, 23)								2	36 (28, 43)	29 (24, 34)	22 (18, 26)	14 (11, 17)	
			3	58 (47, 66)	48 (41, 55)	38 (31, 44)	25 (20, 30)								3	46 (36, 54)	38 (31, 44)	29 (23, 34)	19 (14, 23)	
			4	66 (55, 74)	56 (48, 63)	45 (37, 51)	30 (24, 37)								4	53 (43, 62)	44 (37, 51)	34 (28, 40)	23 (17, 28)	
			5	72 (61, 80)	62 (54, 70)	50 (42, 57)	35 (27, 42)								5	60 (48, 68)	50 (42, 57)	39 (32, 45)	26 (20, 32)	

Figura 3. Nomograma de resolución espontánea del rvu para varones (A) y mujeres (B)⁽²⁹⁾.

En el estudio RIVUR se objetivó que el uso de profilaxis antibiótica redujo al 50% la probabilidad de recurrencia de una ITU, pero sin influencia en el desarrollo de nuevas cicatrices renales. Esto hizo que muchos avocaran por diagnosticar RVU para saber a qué niños se beneficiarían de administrar profilaxis.

Mientras que en el estudio CUTIE^(31,32) se constató que la probabilidad de recurrencia de ITU fue alta en niños con RVU (25,4%) pero notable en los niños sin él (17,3%). De hecho, seleccionando a la población con ITU recurrente, se objetivó que el 61% eran pacientes sin RVU con un 17,3% de probabilidad de recurrencia = 11%; mientras que los niños con RVU eran un 39% y presentaban una probabilidad de recurrencia del 25,4% = 10%. Aunque se objetivó mayor tendencia a formar más cicatrices en el grupo del RVU, ni las nuevas cicatrices renales en general ni las cicatrices graves fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Lo que demostró reducir el número de cicatrices y su severidad fue el diagnóstico y tratamiento precoz de las ITUs.

Con el fin de optimizar las indicaciones de profilaxis antibiótica en los pacientes con RVU actualmente se están llevando a cabo varios estudios multicéntricos, de entre los

cuales destaca el estudio PREDICT de Weng y Zeng⁽³³⁾. Un estudio que incluye 255 pacientes (77% varones con una mediana de edad de 2,5 meses), pertenecientes a 35 centros de 9 países, diagnosticados de RVU de grados III-V (20,4% III, 40,8% IV y 37,9% V) con un DMSA basal 26,9% de 1-3 cicatrices. En ellos

Por todo ello el uso de profilaxis antibiótica ha quedado relegado a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar daño renal, en dosis única diaria y en cuantía menor a la dosis terapéutica. Con ello se selecciona la cohorte de pacientes en los que existe un claro beneficio de esta práctica preventiva, evitando que la población pediátrica afectada de formas leves de RVU tome profilaxis antibiótica, reduciendo la alta tasa de resistencias bacterianas objetivadas en los últimos años^(1,2).

Indicaciones de tratamiento médico del RVU

Según las diferentes guías clínicas internacionales [NICE (*National Institute for Health and Care Excellence in the United Kingdom*), AAP (*American Academy of Pediatrics*) e ISPN (*International Society of Pediatric Nephrology*)] las indicaciones de profilaxis antibiótica y otros tipos de tratamiento médico son las mostradas en la Tabla IV⁽²⁸⁾:

TABLA IV. INDICACIONES DE TRATAMIENTO MÉDICO.

Guías Clínicas	Profilaxis antibiótica	Otras intervenciones terapéuticas
NICE	No utilizar de forma rutinaria	Tratar síndromes de disfunción vesical y estreñimiento Ingesta hídrica adecuada Evitar las conductas retentivas
AAP	No utilizar de forma rutinaria	No considerado
ISNP	RVU grados IV-V ITU febril recurrente (3 o más ITUs febriles en 12 meses)	No considerado

Niñas RVU grados III-V
Niños RVU grados IV-V

**NO utilizar
Amoxicilina
clavulánico**

Niños < 2 meses

- Amoxicilina 10-15 mg/kg/día vo en dosis única nocturna

Niños > 2 meses

- Trimetoprima 1-2 mg/kg/día vo en dosis única nocturna ó
- Trimetoprim/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol): dosificación de trimetoprima 1-2 mg/kg/día vo en dosis única nocturna
- Nitrofurantoína 1-2 mg/kg/día vo en dosis única nocturna (en desuso por intolerancia)

En caso de imposibilidad de tratamiento, intolerancia o fracaso:

- Cefuroxima 5 mg/kg/día vo en dosis única nocturna

Figura 4. Antibioterapia oral utilizada como profilaxis antibiótica⁽³⁴⁾.

Indicaciones actuales de profilaxis antibiótica^(1,2,34)

- **Indicada en:** reflujo dilatado, dilatación de la vía urinaria con sospecha de obstrucción e ITU febril recurrente, en caso de sondaje urinario.
- **Valorar en:** niños incontinentes o afectos de disfunción vesical e intestinal con ITUs recurrentes.

Utilizar antibióticos de bajo espectro a 1/3 o 1/4 de dosis terapéutica, en dosis única nocturna. Se recomienda evitar el uso de Amoxicilina-clavulánico por el alto índice de resistencias que presenta al ser un fármaco de uso habitual en multitud de infecciones pediátricas. (Fig. 4)

Tratamiento quirúrgico del RVU

Se detalla en la charla complementaria a la actual del Dr. Alberto Sánchez-Abuín.

Parámetros de evaluación nefrourológica del paciente con RVU

La gammagrafía renal DMSA Tc99 es el *gold standard* para el diagnóstico de daño renal, debiendo realizarse pasados al menos 6 meses desde un episodio de ITU febril. La NR se define 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. Una función diferencial por debajo del 40% se considera clínicamente relevante de cara al pronóstico^(1,2).

En el siguiente gráfico (Fig. 5) se detallan de forma esquemática las pruebas complementarias que deben solicitarse para valorar la presencia de daño renal, valoración funcional de la nefropatía por RVU y evaluación de la función vesical^(1,2,34).

Controles y seguimiento de los pacientes afectos de RVU

Los objetivos de estos controles en el seguimiento de pacientes afectos de RVU son los siguientes^(1,2,34):

1. Comprobar la corrección del RVU.
2. Corregir disfunciones vesical ± intestinal.
3. Prevenir y tratar precozmente ITUs (ingreso y antibioterapia iv).
4. Prevenir y tratar a los pacientes que desarrollan ERC (congénita o adquirida).

Para comprobar la corrección del RVU se solicitará una CUMS o una Ecocistografía en función de las características del paciente, como se muestra en la Tabla V.

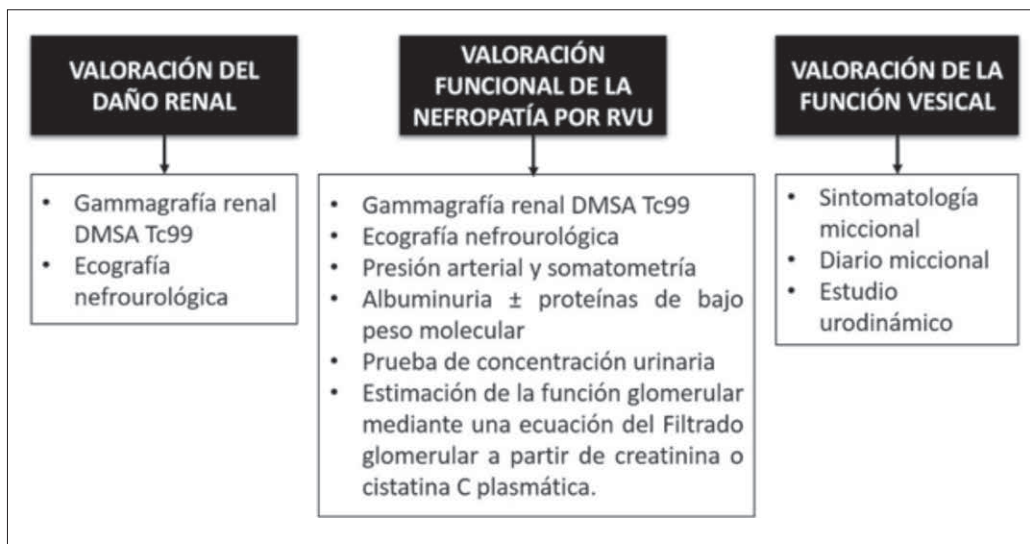


Figura 5. Parámetros de evaluación nefrourológica del paciente con RVU.

TABLA V. INDICACIONES DE REALIZACIÓN DE CISTOGRAFÍAS DE SEGUIMIENTO.

RVU grados I-III sin cicatrices	No controles cistográficos salvo que presenten ITU recurrente
RVU grados I-III con cicatrices	Cada tres años. Pacientes con ITU recurrente valorar individualmente según decisión de cambio a tratamiento quirúrgico
RVU grados IV-V	En pacientes en los que se ha iniciado tratamiento profiláctico hacer control cistográfico al año. Si persiste el RVU pero el paciente está asintomático sin profilaxis, repetir cada tres años
Pacientes con corrección mediante procedimiento quirúrgico clásico	No es necesario realizar controles postoperatorios, salvo en reflujos muy dilatados o ITU febril postoperatoria
Pacientes con corrección endoscópica	Control cistográfico en 1-3 meses después de la inyección subureteral

ESQUEMA DE MANEJO INTEGRAL MULTIDISCIPLINAR

En el esquema de la figura 6 se indican las pruebas que se deben efectuar en cada paciente en función del tipo de nefropatía diagnosticada. En él se integra el manejo en Atención Primaria y en la consulta Multidisciplinar de Cirugía y Nefrología Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Con un asterisco (*) se resaltan las pruebas que se pueden solicitar preferentemente desde Atención Primaria.

IDEAS PARA CASA

- El RVU es una de las **patologías nefrourológicas más frecuentes** que puede evolucionar a ERC con necesidad de trasplante renal.
- El RVU **estéril es benigno** y la *mayoría* se resuelve *espontáneamente*, por ello su *enfoque inicial es no quirúrgico* valorando profilaxis antibiótica y corrección de la disfunción vesical e intestinal.
- El **manejo del RVU** debe ser **individualizado**, en función del riesgo de nuevas infecciones y cicatrices renales, edad, género, continencia vesical, disfunción vesical e intestinal, probabilidad de resolución espontánea y preferencias de los padres.
- En general en **RVU de bajo grado (I-II)** se recomienda observación clínica con seguimiento a largo plazo. Valorar antibioterapia profiláctica y tratamiento de disfunciones en casos seleccionados y CUMS o Ecocistografía de control. Intervención quirúrgica si ITUS recurrentes con daño renal en DMSA posterior.
- En **RVU de alto grado (III-V)** se indicará profilaxis antibiótica, cirugía correctiva evolutiva, tratamiento de

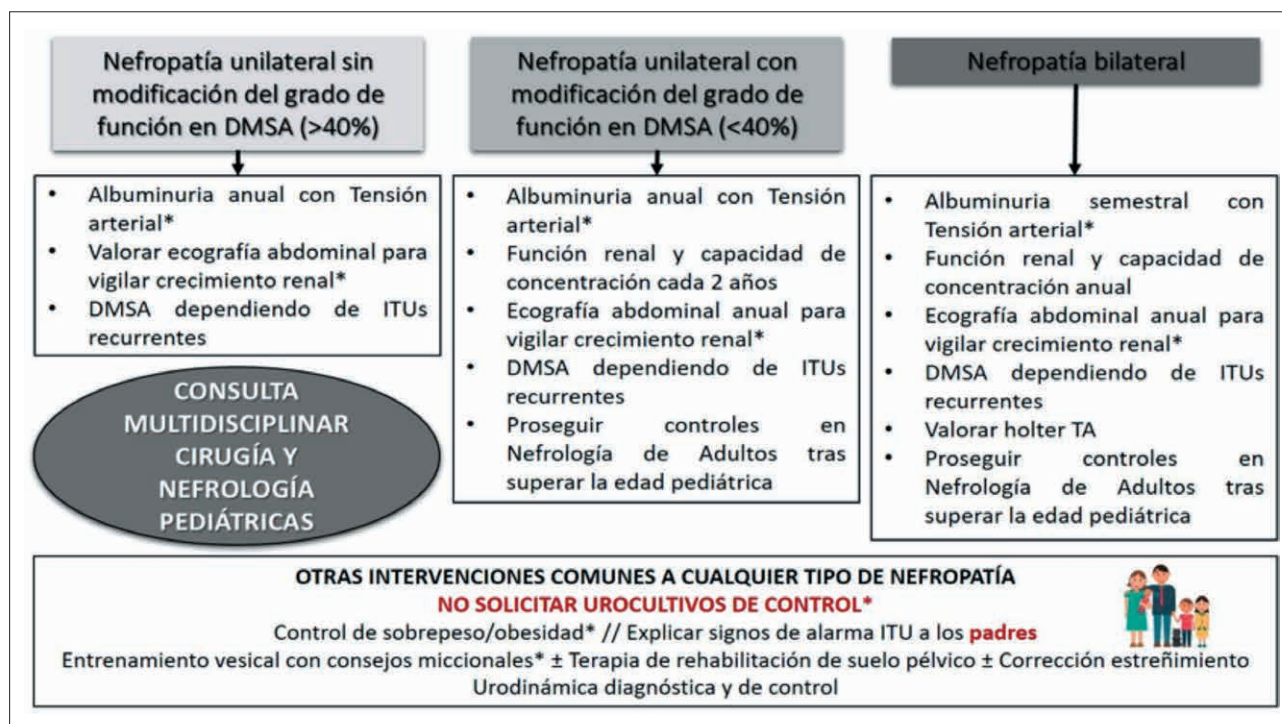


Figura 6. Controles y seguimiento de la nefropatía por reflujo conjunto desde las consultas de Cirugía y Nefrología pediátricas y de Atención Primaria*.

disfunciones y seguimiento estrecho del paciente por la alta probabilidad de ITUs y desarrollo de ERC.

- El **diagnóstico y tratamiento precoz de las ITUs** es la **medida más efectiva** para evitar el desarrollo de cicatrices renales y prevenir o retrasar la evolución a ERC.
- Importancia de realizar un **manejo multidisciplinar colaborativo** entre las áreas de **Atención Primaria y Hospitalaria**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escribano Subías J, Valenciano Fuentes B. Reflujo vesicoureteral. 2014; 1: 269-81.
2. Tej K Mattoo, MD, DCH, FRCP, Saul P Greenfield, MD. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. UpToDate. This topic last updated: Mar 04, 2019.
3. Elbadawy A. Anatomy and function of the ureteral sheath. J Urol. 1972; 102: 224-9.
4. Levitt SB, Weiss RA. Reflujo vesicoureteral. Historia natural, Clasificación y nefropatía por reflujo. 1st ed. 1985. p. 355-370.
5. King LR. Uropatía no obstructiva. Reflujo vesicoureteral: Historia, etiología y manejo conservador. En: Kelalis. Clinical pediatric urology. 1st ed. Philadelphia: W Saunders Co.; 1976. p. 342-50.
6. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ (). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *PediatrNephrol.* 2012; 27: 363-73.
7. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Disponible en: <http://web.emmes.com/study/ped/annrpt/annrpt.html> (consultado el 2 de marzo de 2019).
8. Garcia-Roig M, Ridley DE, McCracken C, Arlen AM, Cooper CS, Kirsch AJ. Vesicoureteral Reflux Index: Predicting primary vesicoureteral reflux resolution in children diagnosed after age 24 months. *J Urol.* 2017; 197: 1150-7.
9. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (6): CD001532.
10. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Disponible en: <http://web.emmes.com/study/ped/annrpt/annrpt.html> (consultado el 2 de marzo de 2019).
11. Koff SAMK. Anomalies of the kidney. Adult and pediatric urology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
12. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 847-62.
13. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal-hydronephrosis. *BJU Int.* 2002; 89: 149-56.
14. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, 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: 1145.
15. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol*. 2003; 170: 1548.
 16. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int*. 1999; 55: 1486.
 17. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*. 2000; 105: 800.
 18. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, et al. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 113.
 19. Onal B, Miao X, Ozonoff A, et al. Protective locus against renal scarring on chromosome 11 in affected sib pairs with familial vesicoureteral reflux identified by single nucleotide polymorphism linkage analysis. *J Urol*. 2012; 188: 1467.
 20. Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, et al. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1017.
 21. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 1997; 157: 1846.
 22. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985; 15: 105-9.
 23. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 54.
 24. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014; 168: 893.
 25. Areses Trapote R, et al. Registro de la ERC en la población pediátrica. *Nefrología*. 2010; 30: 508-17.
 26. 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.
 27. Bundovska-Kocev S, Kuzmanovska D, Selim G, Georgievska-Ismail L. Predictors of renal dysfunction in adults with childhood vesicoureteral reflux after long-term follow-up. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7: 107-13.
 28. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebcke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012; 62: 534-42.
 29. Lee T, Park JM. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. *Investig Clin Urol*. 2017; 58(Suppl 1): S32-7.
 30. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 54.
 31. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*. 2015; 136: e13-21.
 32. Bandari J, Docimo SG. Vesicoureteral reflux is a phenotype, not a disease: A population-centered approach to pediatric urinary tract infection. *J Pediatr Urol*. 2017; 13: 378-82.
 33. Weng H, Zeng XT. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *World J Urol*. 2017; 35: 847-8.
 34. Mattoo TK. Management of vesicoureteral reflux. En: UpToDate [This topic last updated: Feb 04, 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-vesicoureteral-reflux>