

**GUIA DE PRACTICA CLINICA**

**MANEJO DEL PACIENTE CON  
REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO O  
ESENCIAL**



# ÍNDICE

<b>AUTORÍA Y COLABORACIONES</b> .....	4
<b>COLABORADORES</b> .....	4
<b>REVISORES EXTERNOS</b> .....	4
<b>FINANCIACION</b> .....	5
<b>DECLARACIÓN DE INTERÉS</b> .....	5
<b>FECHA DE FINALIZACIÓN</b> .....	5
<b>PREGUNTAS PARA RESPONDER</b> .....	6
<b>RESUMEN DE RECOMENDACIONES</b> .....	8
<b>ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL RVU</b> .....	13
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	14
1.1 Antecedentes.....	14
1.2 Justificación de la GPC.....	15
1.3 Objetivos.....	16
1.4 Metodología de elaboración.....	16
1.5 Ambito de aplicación.....	18
1.6 Niveles de evidencia.....	18
<b>2. CLASIFICACIÓN DEL RVU Y EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	21
2.1. Clasificación del reflujo vesicoureteral primario.....	21
2.2 Prevalencia.....	22
2.3 Factores genéticos.....	22
2.4 Prevalencia del reflujo en relación con la raza, el sexo y la edad.....	23
2.5 Prevalencia de daño renal-nefropatía del reflujo (NR) en niños con RVU.....	24
2.6 Prevalencia de IRC-IRT en niños con NR.....	25
2.7 Prevalencia de HTA en niños con NR.....	25
<b>3. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO</b> .....	26
3.1 Tipos de RVU primario: diferencias en la patogenia y en sus complicaciones a largo plazo.....	26
3.2 Pacientes con RVU primario y disfunción vesical.....	28
3.2.1 Lactantes.....	28
3.2.2 Niños mayores.....	29
3.3 Detección de daño renal en el paciente con RVU.....	31
3.4 Predicción de la evolución de los niños conRVU y NR por niveles plasmáticos de renina.....	33
3.5 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).....	34
3.6 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la presencia de microalbuminuria.....	34
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.....	35
3.8 Predicción de la evolución de los niños con RVU y NR por la adolescencia.....	37
3.9 Predicción de la evolución de los niños con NR por la gravedad de las cicatrices renales e HTA.....	38
3.10 RVU y complicaciones durante el embarazo.....	39
3.10.1 RVU sin NR y complicaciones durante el embarazo.....	39
3.10.2 RVU, NR y complicaciones durante el embarazo.....	40
<b>4. TRATAMIENTO</b> .....	43
4.1 Elección de tratamiento.....	43
4.2 Tratamiento del RVU. Medidas higiénicas.....	45
4.3 Tratamiento del RVU. Profilaxis antibiótica.....	47

4.4 Tratamiento del RVU. Disfunción vesical o miccional .....	50
4.5 Tratamiento del RVU. Cambio de tratamiento .....	52
4.6 Tratamiento del RVU. Estudio urodinámico previo .....	54
4.7 Tratamiento del RVU. Tratamiento quirúrgico o endoscópico.....	56
<b>5. SEGUIMIENTO</b> .....	<b>59</b>
5.1 Signos clínicos para padres .....	59
5.2 RVU y bacteriuria asintomática .....	60
5.3 Reflujo vesicoureteral y controles de orina.....	64
5.4 Reflujo vesicoureteral y circuncisión.....	65
5.5 RVU y estudios cistográficos.....	66
5.5.1 Control cistográfico en niños con RVU en tratamiento conservador .....	67
5.5.2 Control cistográfico en niños con RVU tras tratamiento quirúrgico .....	69
5.5.3 Control cistográfico tras tratamiento endoscópico.....	71
5.5.4 Elección de la técnica de cistografía .....	72
<b>6. DIFUSIÓN E IMPLEMENTACIÓN</b> .....	<b>76</b>
<b>7. ÁREAS Y TEMAS PRIORITARIOS DE INVESTIGACIÓN FUTURA</b> .....	<b>77</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>78</b>
Anexo 1. Abreviaturas.....	79
Anexo 2. Glosario de términos.....	80
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>82</b>
<b>10. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>96</b>
<b>11. TABLAS DE EVIDENCIA Y EVALUACIÓN FORMAL</b> .....	<b>97</b>

## AUTORÍA Y COLABORACIONES

**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.

## COLABORADORES

**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.

## REVISORES EXTERNOS

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

**José Cristóbal Buñuel Alvarez.** Pediatra de atención primaria. Area Básica de Salud Girona-4 (Institut Catala de la Salut). Coordinador grupo de trabajo de Pediatría basada en la evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

**Javier González de Dios.** Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante. Co-director de la revista secundaria “Evidencias en Pediatría”.

**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

## **FINANCIACION**

Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Ha contribuido a los gastos de las reuniones del grupo.

GuíaSalud, a través del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, ha contribuido a los gastos originados por las reuniones, con programas de formación sobre MBE para el grupo y en la elaboración del documento final. «Esta actuación se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.»

## **DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Todos los miembros del equipo de trabajo han realizado una declaración de interés. No se ha descrito conflicto de interés alguno entre el grupo de autores de la guía.

## **FECHA DE FINALIZACIÓN**

22 de mayo de 2008.

## **PREGUNTAS PARA RESPONDER**

### **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 o miccional 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 o miccional?

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?

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES

### B. Historia natural y pronóstico

¿Existen diferencias pronosticas 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 o miccional es un factor favorecedor de RVU?

En el lactante con RVU primario no es necesario investigar la existencia de una disfunción vesical de forma rutinaria, ya que su demostración, en la actualidad, no cambia nuestra actitud terapéutica y de seguimiento en estos pacientes.	D
En el niño mayor con RVU primario no podemos hacer ningún tipo de recomendación con respecto a la disfunción vesical que se asocia en muchos casos, ya que no se dispone de estudios que hayan evaluado el significado de la misma dentro de la historia natural del RVU.	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.	✓
---	---

¿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 ClCr 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 tensión arterial en la adolescencia.	✓
---	---

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

Se recomienda el control periódico de la TA 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 TA cada seis meses. En los casos de nefropatía unilateral o leve, se recomienda la toma anual de TA.	✓

¿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.	<b>A</b>
--	----------

¿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 miccional.	✓
--	---

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

En los niños con RVU primario grados I-III no se recomienda de forma generalizada la profilaxis antibiótica.	<b>C</b>
En niños con RVU primario grados I-III y con ITU recurrente, debe iniciarse la profilaxis antibiótica y, según su evolución, considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓
En niños con RVU primario grados IV-V se recomienda la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de un año o hasta el primer control cistográfico. Si presentan ITU recurrente, considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓
En niños con RVU primario grados IV-V sin tratamiento profiláctico que presenten ITU, debe reiniciarse la profilaxis antibiótica y considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓

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

El tratamiento de cada niño debe de ser individualizado en función del patrón miccional y se recomienda realizar un tratamiento conductual y/o farmacológico.	<b>D</b>
---	----------

¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

Se recomienda cambiar la elección terapéutica inicial en los casos de ITU recurrente febriles.	<b>B</b>
Ante el fracaso del tratamiento inicial, debe ofrecerse información exhaustiva sobre las opciones terapéuticas a los pacientes y a sus padres,	<b>D</b>

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 RVU no influye en la aparición del daño renal con complicaciones graves.	
---	--

¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

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

¿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.	<b>D</b>
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.	<b>D</b>

#### **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 a 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.	✓

¿Cuál es el manejo mas 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.	<b>D</b>
---	----------

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

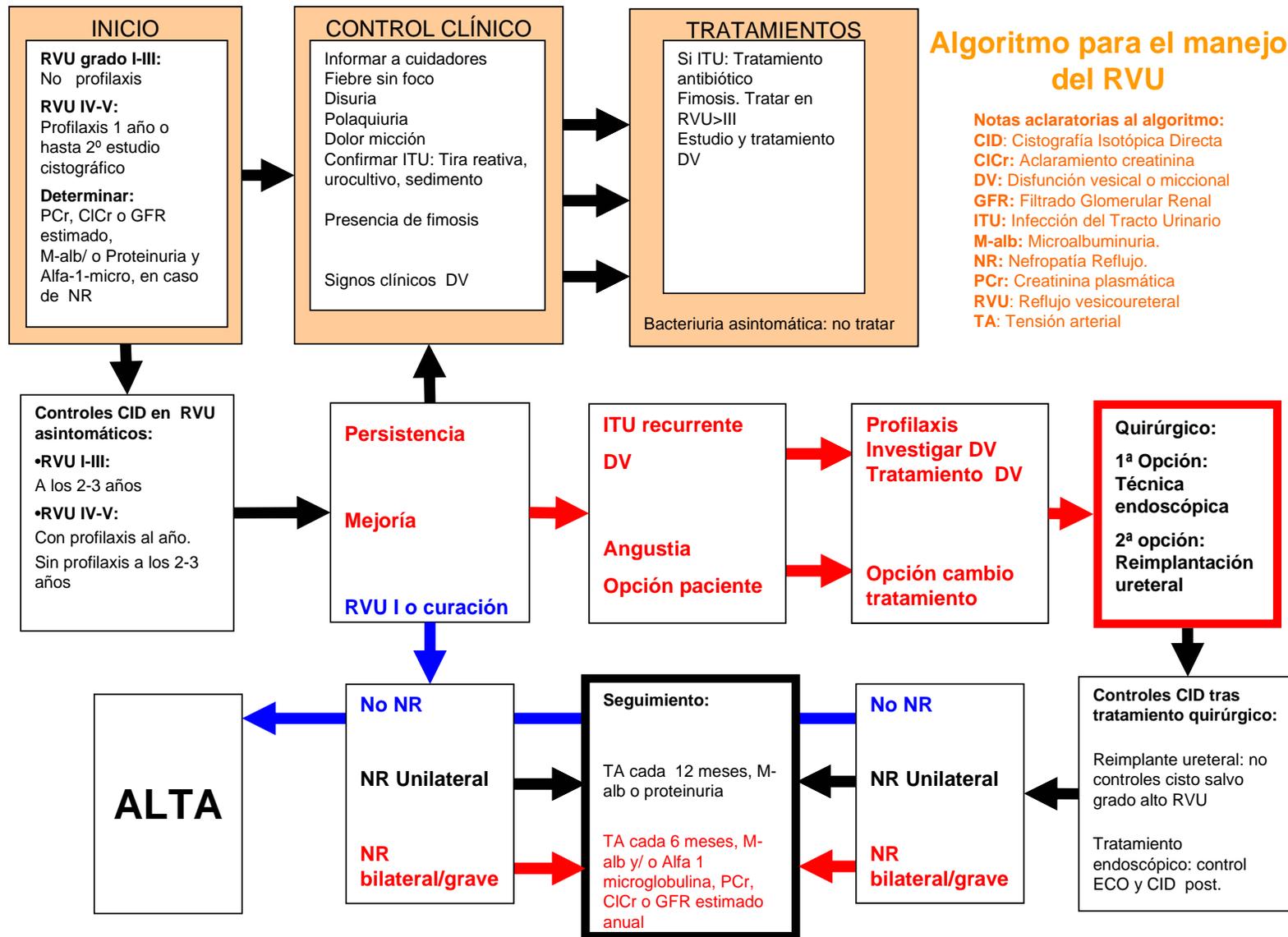
En niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivos de control.	✓
--	---

¿Debe realizarse la circuncisión a niños con RVUI?

Aunque no se ha encontrado ninguna evidencia sobre el efecto beneficioso de la circuncisión o intervención sobre fimosis en niños con RVU primario, en aquellos lactantes con RVU superior a grado III e ITU febriles de repetición asociados a fimosis, debería valorarse individualmente el tratamiento de la misma.	✓
--	---

¿Cuándo y con que 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.	<b>D</b>
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.	<b>D</b>
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 un estudio cistográfico cada año por la posibilidad de retirar la profilaxis.	<b>D</b>
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.	<b>D</b>
La corrección mediante cirugía endoscópica es menos eficaz, sobre todo para RVU grado IV y V, por lo que se recomienda la realización de cistografía para comprobar la eficacia del tratamiento después de la inyección subureteral endoscópica.	<b>D</b>
El control de RVU puede hacerse con cistografía isotópica directa (CID) o ecocistografía como alternativa a la CUMS.	<b>B</b>
Se recomienda la CID por su menor radiación respecto a la CUMS, menor dependencia de equipo técnico y del observador y menor coste que la EC.	<b>B</b>



## 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” (1).

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 (2). 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 *NR congénita*, y debe ser diferenciada de la *NR adquirida*, lesión que, aunque asociada con frecuencia al reflujo, es secundaria a la ITU (3,4).

Aunque existe el riesgo de que el RVU y la NR (NR) se asocien a complicaciones importantes a largo plazo, como la HTA (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 (2,5).

## **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 reciente 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.

### **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, recientemente recogidas en dos magníficas GPC (6,7).

### **1.4 Metodología de elaboración**

La elaboración de la GPC ha tratado de reunir las mejores pruebas científicas sobre las cuestiones mas 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 (8).

(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&bd=IME&estadoformulario=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>

GuíaSalud: <http://www.guiasalud.es/>

Clinical Evidence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>

TRIPdatabase-Turning Research Into 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 (9).

Para la evaluación de la evidencia, realizada por dos evaluadores, se han empleado las plantillas de lectura crítica de CASPe (10) 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.

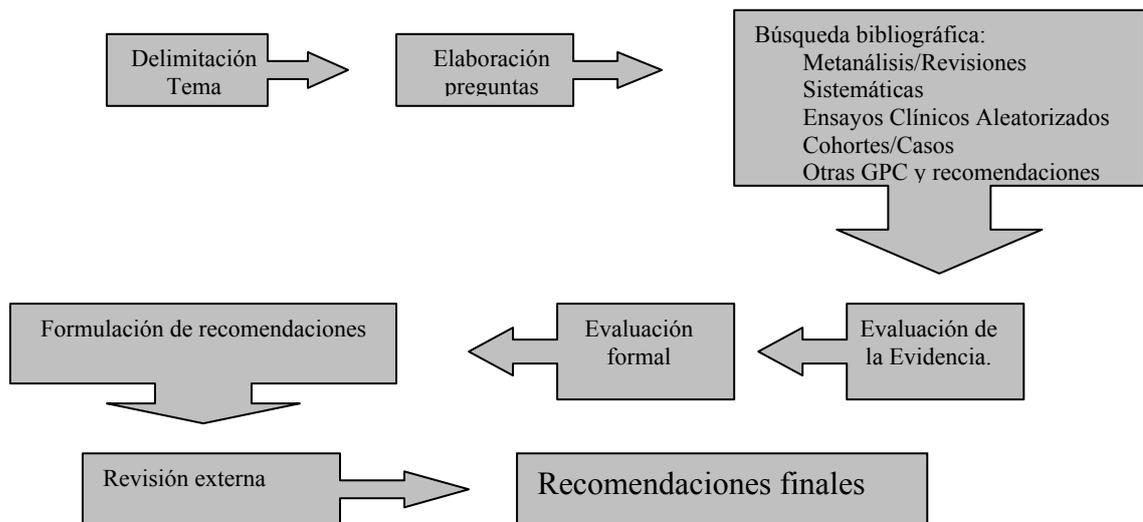
La clasificación de la evidencia y graduación de las recomendaciones se ha realizado utilizando el método SIGN para preguntas de tipo intervención y el método propuesto por el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford para los de diagnóstico (9,11). (Tablas 1 y 2).

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  $\surd$  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



### 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 multiquística, duplicidad pielo-ureteral, ureteroceles, 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 (9,11) Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención.(9)

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 (11).

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
1a	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de <b>nivel 1</b> .
1b	Estudios de <b>nivel 1</b> .
2	Estudios de <b>nivel 2</b> . Revisión sistemática de <b>nivel 2</b> .
3	Estudios de <b>nivel 3</b> . Revisión sistemática de <b>nivel 3</b> .
4	Consenso, opinines de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparación enmascarada con una prueba de referencia (“patrón oro”) válida.</li> <li>• Espectro adecuado de pacientes.</li> </ul>
Estudios de nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba).</li> <li>• 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).</li> <li>• Comparación no enmascarada.</li> <li>• Estudios de casos y controles.</li> </ul>
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

## 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 (12).

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 (13).

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 (14). 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).

---

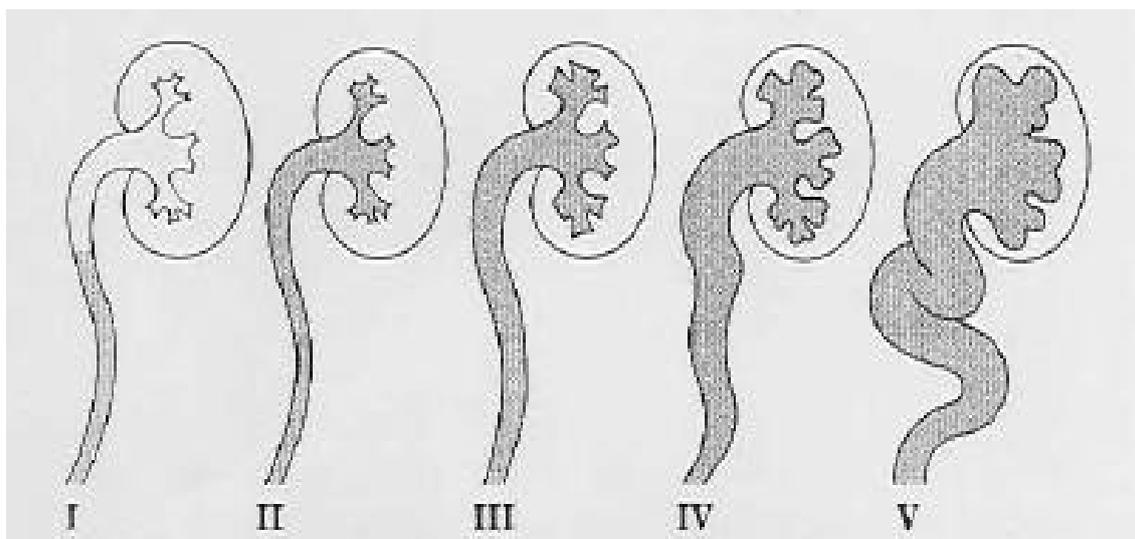
Tabla 3. Clasificación del RVU primario, según el International Reflux Study Committee

---

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 fónix.
  - IV. Moderada dilatación uretero-pielo-caliciliar con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares.
  - V. Gran dilatación uretero-pielo-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 Internacional Reflux Study Comité.



## 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% (15). Sin embargo, los datos de esta revisión son difíciles de interpretar, ya que han sido extraídos de estudios muy antiguos (1950-1970), en los no se especifica con claridad cuáles son las características de los pacientes estudiados. Una revisión sistemática realizada recientemente por Sargent *et al.* (16) 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 y hermanos de pacientes con RVU (3).

## 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 (17). En gemelos monocigotos la prevalencia del RVU es del 100% y en gemelos dicigotos, del 50% (18). 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 (17).

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 (19).

Estudios moleculares en familias realizados recientemente 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 (20).

Otros estudios han identificado una delección en 13q en varios niños afectos 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 (21).

En un estudio publicado recientemente, 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 (22).

Todos estos estudios sugieren que el RVU y la displasia renal asociada pueden ser secundarios a una disregulación de una compleja red de genes que regulan el programa del desarrollo renal y del tracto urinario. Los estudios genéticos y moleculares han permitido conocer mucho mejor al RVU, pero todavía no se han encontrado los genes responsables del RVU primario.

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 han demostrado 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 (23).

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 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 (16) y de menor grado (24) 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 (25). 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 (26). En Europa es similar a la de Estados Unidos, y en otras partes del mundo no está bien establecida (16).

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 (16).

La prevalencia del RVU es mayor cuan 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 (27).

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 (28).

## **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 (29). 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.

Con respecto a la edad del diagnóstico, la prevalencia de la NR se estima en el 10% de los recién nacidos pretérmino (30); en el 26% de los niños menores de ocho años y en el 47% de los niños mayores de ocho años (31), y en el 94% de los adultos (32).

Si tenemos en cuenta la relación con el grado de reflujo, aunque la ausencia de RVU no excluye la presencia de cicatrices renales, parece existir una relación entre el grado de RVU y la presencia de cicatrices. Diversos estudios refieren que las cicatrices renales están presentes en aproximadamente la mitad de los niños con RVU de grado igual o superior a III (33-35).

Si tenemos en cuenta la relación con el motivo diagnóstico, la ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU y de NR tanto en niños como en adultos. Al estudiar infecciones urinarias se detecta NR en el 8%-13% de los niños. El diagnóstico prenatal de hidronefrosis constituye en la actualidad otro de los motivos frecuentes de diagnóstico de RVU y, en estos casos, se detectan cicatrices renales en el 20% de los riñones refluyentes (36).

Al estudiar los hermanos de niños con RVU se han observado cicatrices renales en el 12%-38% de los hermanos asintomáticos (37,38).

Por último, si la relacionamos con el sexo, en general la NR es más frecuente en las mujeres (34). Sin embargo, en el primer año de vida es más frecuente en los varones (35).

## **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-transplante 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  $70 \text{ ml/m/1,73m}^2$  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 (39).

Estos datos reflejan una compleja variedad de categorías diagnósticas que dificultan el conocimiento de la verdadera prevalencia y relación entre RVU primario/NR con el desarrollo de IRC-IRT.

## **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 (40).

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) (41). 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%) (42).

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.

### 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?

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 (3,4).

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 (39,43-46)

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 (47), 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 (48). 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 (49) 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 (47).	<b>3</b>
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 (47).	<b>3</b>
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 o miccional es un factor favorecedor de RVU?

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-esfínteriano, 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 disinergia detrusor-esfínteriana 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.) (50-52)

#### 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 (53,54).

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 (55), o tiene un carácter transitorio, desapareciendo en el seguimiento (56). 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 (55-58). Su resolución espontánea tan elevada se explicaría por el carácter transitorio de dicha disfunción (56).

En un estudio publicado recientemente 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 reflujos 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 (59).

### 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 (60).

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) (61).

En otro estudio reciente 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.

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 (62).

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 (53,54).	<b>3</b>
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 (56).	<b>3</b>
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 (53,56).	<b>3</b>
En los lactantes con capacidad vesical y residuo postmiccional elevados, el tratamiento con sondaje intermitente no mejora la curación espontánea del RVU (59).	<b>3</b>
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-esfínteriana durante la micción, por los datos existentes en la literatura no se puede conocer con certeza la relación existente entre los dos procesos (60-62)	<b>3</b>

RECOMENDACIONES	
En el lactante con RVU primario no es necesario investigar la existencia de una disfunción vesical de forma rutinaria, ya que su demostración, en la actualidad, no cambia nuestra actitud terapéutica y de seguimiento en estos pacientes.	<b>D</b>
En el niño mayor con RVU primario no podemos hacer ningún tipo de recomendación con respecto a la disfunción vesical que se asocia en muchos casos, ya que no se dispone de estudios que hayan evaluado el significado de la misma dentro de la historia natural del RVU.	<b>D</b>

### 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?

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 (31,63).

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 (64). 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 (64)

**Tipo 1:** No más de dos áreas de cicatriz.

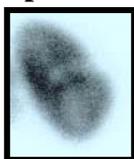
**Tipo 2:** Más de dos áreas de cicatriz con áreas de parénquima normal entre ellas.

**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 (64).

**Tipo 1**



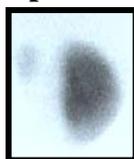
**Tipo 2**



**Tipo 3**



**Tipo 4**



La UIV ha sido la prueba *Gold Standard* para la detección de cicatrices renales; pero, actualmente, con la introducción por Lin del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA en 1974, la utilización de la gammagrafía renal con  $^{99m}\text{Tc}$  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 el DMSA para detectar cicatrices renales (65). El estudio de Shanon, que compara los resultados diagnósticos de ECO, UIV y DMSA, encuentra que la sensibilidad y especificidad del DMSA respecto a la UIV es de 92% y 100%, respectivamente; pero, cuando utiliza como *Gold Standard* los resultados de las tres pruebas, el DMSA es el que presenta mayor sensibilidad y especificidad: el 94% y 100%, respectivamente (66). Semejantes resultados son obtenidos en el estudio de Smellie, que obtiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 100% para el DMSA respecto a la UIV (67).

Sin embargo, es el estudio prospectivo de Goldraich el que expresa la importancia del momento en que se realiza cada técnica, poniendo de manifiesto que el DMSA 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 (68).

En cuanto a la utilidad de la ecografía renal, Roebuck realiza una revisión sistemática de la literatura, en la que, estableciendo previamente unos criterios para que pudieran ser homogéneos y comparables, incluye 10 estudios con un total de 2.995 pacientes (69). Utilizando el 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%.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
La ecografía renal es una prueba poco sensible para la detección de cicatrices renales (69).	<b>2a</b>
La UIV y el DMSA muestran una sensibilidad y especificidad similares para detectar cicatrices renales (65).	<b>1b</b>
El DMSA es la prueba que detecta las cicatrices renales de forma más precoz (66-68).	<b>1b</b>

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

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

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

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 TA y la determinación de renina plasmática. Desarrollaron HTA 18 pacientes pero no encontraron una correlación significativa entre los valores de TA 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 (41).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
No se ha evidenciado una correlación entre los niveles de renina plasmática y valores de TA (41).	<b>3</b>

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 (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)?	

Estudios transversales realizados en niños con NR, que utilizan el registro de los valores de tensión 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 (70-73).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
Los resultados del MAPA realizado a niños con nefropatía del RVU y tensión arterial casual normal, en estudios trasversales, muestran cambios en distintos parámetros (70-73).	2
No se han encontrado estudios que evalúen la utilidad de la realización de MAPA como factor pronóstico para el desarrollo 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 (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia renal terminal (IRT) en pacientes con RVU y NR (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?	

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 glomeruloesclerosis segmentaria y focal detectadas en niños con NR (74).

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<sup>99m</sup> DMSA y determinaciones en orina de microalbuminuria, N acetyl β D glucosaminidasa (NAG), α 1 microglobulina y β 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 el 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 α 1 microglobulina; dos pacientes de los 17 restantes que mantenían captación total normal mostraron aumento de los valores urinarios de α 1 microglobulina y un DMSA posterior puso de manifiesto un descenso de la captación total; por el contrario, ninguno de los 14 niños con valores urinarios de α 1 microglobulina normales mostraron cambios en la captación de DMSA en su evolución. El análisis muestra también que la determinación de α 1 microglobulina tiene un 78% sensibilidad y 100% de especificidad [Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%): 0,93-0,62], para detectar disfunción renal progresiva, sugiriendo que la determinación de α 1 microglobulina puede ser un buen marcador para predecir un descenso progresivo de la función renal (75).

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En un único estudio, la presencia de α 1 microglobulina en orina mostró alta especificidad y sensibilidad para detectar niños con disfunción renal progresiva (75).

2-

#### RECOMENDACIÓN

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

✓

Se recomienda la determinación de α 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 (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?

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 (76).

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 (77).

#### 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 (76).	2+
Los valores de ClCr 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 (77).	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 ClCr 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 (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?	

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 (78).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
El daño glomerular progresa durante la adolescencia predominantemente en los varones (78)	2-

RECOMENDACIÓN
---------------

Los varones requieren una mayor vigilancia de la función renal y de la tensión 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?	

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 (79-82).

En el estudio de Wolfish, ninguno de los 45 niños con NR —30 focal y 15 idifusa— desarrollaron HTA durante un tiempo de seguimiento medio de 9,6 años (40). Sin embargo, en el estudio de Smellie, 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 (33).

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 (33).	<b>3</b>

RECOMENDACIONES	
Se recomienda el control periódico de la TA en los niños con nefropatía del RVU, especialmente en aquellos con nefropatía bilateral o grave.	<b>D</b>

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

### 3.10 RVU y complicaciones durante el embarazo

PREGUNTA PARA RESPONDER
¿El RVU supone un riesgo en el embarazo?

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 (33,83-86). 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 SL. et al. (1992) MacGladdery comparó 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 aquéllas 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 (87).

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% vs. 15%). No encontró diferencias en cuanto al porcentaje de PNA ni en el número de abortos espontáneos (88).

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) (87).	2-
La intervención quirúrgica antirreflujo durante la niñez no disminuye el riesgo de bacteriuria ni de abortos durante el embarazo (88).	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 (87)

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 (83).

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 (86).

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 mujeres 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 (85).

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.

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 (83,86,87).	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 IU (86).	2+
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. (83,85-87).	2+
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 (83,85-87).	2+
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) (83,85-87).	2+
El número y tipo de episodios de IU 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 (83,85-87).	2+
Los niveles elevados de Cr plasmática > 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 (85,86).	2+

RECOMENDACIONES	
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.	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

## 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?

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.

Para dar respuesta a esta controversia se ha seleccionado la actualización de la Cochrane Library (89) de la revisión sistemática (RS) de Wheeler de 2003 (90). En esta revisión, elaborada con excelente metodología, se analizan 10 ensayos que incluían 964 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 cinco años de seguimiento del IRSC. Otro estudio destacable es el Birmingham Reflux Study, realizado en Gran Bretaña, con 161 niños de RVU dilatado que recibieron tratamiento quirúrgico o antibiótico; se analizaron los resultados tras dos años de seguimiento.

Por último, se incluyen también los resultados del IRSC (rama europea), tras 10 años de seguimiento, publicados recientemente por Jodal, y que pueden complementar los resultados anteriores (91).

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. Un 38,4% de 125 niños con corrección quirúrgica y profilaxis antibiótica presentó alguna ITU durante un periodo de seguimiento de 10 años, frente a un 37,7% de 127 niños con tratamiento exclusivo con antibióticos (91).

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%: 0,27-0,70)] (89). Datos similares aparecen en seguimientos más prolongados (91).

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. En un 20% de 281 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 19,9% de 291 niños tratados solo con antibióticos [RR 1,06. (IC95%: 0,77-1,45)] (89).

Tampoco hay diferencias en términos de progresión de las cicatrices renales valoradas con DMSA en ambos grupos de pacientes, con un seguimiento de 10 años. Existiría deterioro de la imagen en 9 de 107 niños operados y en 13 de 109 con tratamiento conservador [RR 0,7. (IC95%: 0,31-1,58)]. El análisis de subgrupos muestra una relación entre la aparición de nuevas cicatrices y la edad, con independencia del tipo de intervención (20% < 2 años, 10% entre 2-4 años, 5% < 5 años) (91).

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 (91).

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 (89).

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 (89).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
El número global de ITU presentadas por estos pacientes tras largos periodos de observación es independiente del tratamiento del RVU realizado (89).	<b>1++</b>
Asumiendo una incidencia de un 20% de UTI, en niños con RVU durante cinco años de seguimiento, serían necesarias nueve intervenciones quirúrgicas para prevenir una pielonefritis (89).	<b>1++</b>
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 (89,91).	<b>1++</b>
---	------------

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

#### 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?

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 (92). En otro trabajo notaron anomalías radiológicas, incluido RVU, en niños con ITU y estreñimiento (93). 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) (94). También se observó dilatación de la vejiga y uréteres en 4 de 13 niños con estreñimiento funcional (95).

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 inervación (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 (96-98). 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 (99). 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 (100,101).

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 (102).

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 (100).

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 anormalidades 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 anormalidades del huésped predisponentes: disfunción de vaciado, pobre ingesta de líquidos o retención funcional de heces (103).

## 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 (100,102,103).

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 miccional.

✓

### 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?

Paradójicamente, aunque la profilaxis antibiótica ha sido universalmente aceptada como una de las bases del tratamiento del RVU, existen pocos trabajos que prueben que esta actuación sea beneficiosa. No se ha encontrado ningún metaanálisis ni RS que responda a la pregunta. Se han obtenido tres ensayos clínicos (sin límite de fecha) que podrían cumplir los criterios fijados.

El primer ensayo clínico aleatorizado (ECA), publicado por Reddy y analizado en la RS de Wheeler, comparó en tres ramas dos modalidades de administración (profilaxis antibiótica diaria o profilaxis administrada tres días por semana) frente a la vigilancia clínica con tira reactiva de orina de control diario, sobre un total de 43 niños con RVU (no se especifica el grado). No existieron diferencias significativas en el riesgo de ITU entre la profilaxis antibiótica diaria y ninguna profilaxis [RR 0,25. (IC95%: 0,03-1,83)], o entre la profilaxis intermitente y ninguna profilaxis [RR 0,46. (IC95%: 0,10-2)]. De igual manera, no existieron diferencias significativas en el riesgo de lesión del parénquima renal entre la profilaxis antibiótica diaria y ninguna profilaxis [RR 0,40. (IC95%: 0,02-9,18)], o entre la profilaxis intermitente y ninguna profilaxis [RR 0,38. (IC95%: 0,02-8,59)] (89).

El segundo estudio es un ECA multicéntrico de niños con pielonefritis publicado en 2006. En este trabajo, consideramos el subgrupo de los 113 niños con RVU (incluye los grados de RVU I, II y III). Estudió la comparación del efecto entre la profilaxis antibiótica continua frente a la vigilancia clínica y el tratamiento precoz de las infecciones agudas, valorando el número de las ITU y el daño parenquimatoso renal. Tras un año seguimiento, no hubo diferencias en el número

total de infecciones recurrentes entre ambos grupos de pacientes. Un 23,6% de 55 niños con profilaxis antibiótica presentó alguna ITU, frente a un 22,4% de 58 niños sin tratamiento de mantenimiento [RR 1,05. (IC95%: 0,54-2,07)].

Los niños con RVU sometidos a tratamiento antibiótico profiláctico presentaron más episodios de PNA en seguimiento a un año (siete casos en 55 niños) que los niños sin profilaxis antibiótica (un caso en 58 niños), pero sin alcanzar significación estadística [RR 7,38. (IC95%: 0,93-58,06)]. No hubo diferencias en el riesgo de aparición de lesiones parenquimatosas renales tras la primera pielonefritis entre ambos grupos de pacientes. En un 9% de 55 niños con profilaxis antibiótica apareció alguna lesión parenquimatosa renal (identificada por DMSA), en comparación con el 3,4% de 58 niños sin profilaxis antibiótica (RR 2,64. [IC95%: 0,53-13,03]). La tasa de resolución del RVU (leve a moderado) al cabo de un año de seguimiento no difirió significativamente entre los grupos con profilaxis antibiótica o sin ella (104).

En el tercer ECA se evaluó si la administración de dosis bajas de antibiótico pudiese reducir la recurrencia de ITU en una población de niños (de un mes- tres años de edad) con RVU de bajo grado (grados I-III) diagnosticado después de un primer episodio de ITU febril.

Incluyó 225 niños de los cuales 103 recibieron profilaxis antibiótica.

A destacar mayor frecuencia de RVU bilateral en niños que en niñas y que la mayoría de los varones no estaban circuncidados. Asimismo, la definición de la variable principal, la ITU, no fue muy precisa, considerando únicamente la existencia de un urocultivo positivo mediante orina recogida por bolsa. El seguimiento fue de 18 meses.

En los resultados no hubo diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ITU entre los dos grupos (17% en el grupo de profilaxis vs 26% en el grupo control,  $p=0,15$ ). Se observó este hallazgo en la población global y en las niñas, independientemente del grado de RVU. Sin embargo la profilaxis redujo significativamente la ITU en varones ( $p=0,013$ ). Esta diferencia se encontró sólo en varones con RVU grado III ( $p=0,04$ ) y no en grados I y II de RVU ( $p=0,36$  y  $p=0,41$  respectivamente). En contra hay que decir que este grupo fue muy pequeño y no diferenciaron si fueron infecciones febriles o afebriles o urocultivos contaminados por la técnica de recogida. de la orina.

Por último hay que añadir que en el estudio se contemplaba la realización de una gammagrafía renal a los 4-6 meses de presentar una nueva ITU y dichos datos no aparecen recogidos en el trabajo (105).

Teniendo en cuenta la escasez de evidencia científica, mencionamos otra RS que valoró el uso prolongado de antibióticos para la prevención de ITU recurrentes en niños y un estudio retrospectivo de cohortes que evaluó los factores de riesgo para las ITU recurrentes.

En el primero se incluyeron tres ECA (151 niños de menos de 18 años con riesgo de ITU) que compararon los antibióticos frente a ningún tratamiento o placebo para prevenir la recurrencia de ITU en niños. Hay que destacar que se trataba de una población que incluía pacientes con RVU y sin RVU. Los ECA (publicados entre los años 1975-1978) variaban en cuanto a la duración de la profilaxis antibiótica (10 semanas a 12 meses) y en el método de encubrimiento de la asignación a diferentes intervenciones. Se trata de una revisión sistemática exhaustiva, pero que identificó ECA metodológicamente débiles; encuentran que en

comparación con el placebo ó ningún tratamiento, los antibióticos disminuyeron el riesgo de ITU recurrente [RR 0,36 (IC95%: 0,16-0,77)] (106).

En el segundo estudio se analizaron 611 pacientes con diagnóstico de ITU (de 27 centros pediátricos de asistencia primaria) con el objetivo de valorar los factores de riesgo de recaídas de ITU en pacientes que recibía quimioprofilaxis antibiótica. Los autores utilizaron múltiples técnicas para minimizar el sesgo inherente a los estudios retrospectivos.

En la población del estudio la incidencia de una primera ITU fue de 0,007 por persona-año, y la tasa de recurrencia fue del 12% anual.

Los pacientes con una primera ITU eran principalmente niñas (89%), de raza blanca (56%) y mayores de dos años (61%).

La raza blanca (multivariable OR 1,97; IC 95%: 1,22-3,16), la edad de tres-cuatro años (multivariable OR 2,75; IC 95%: 1,37-5,51), la edad de 4-5 años (multivariable OR 2,47; IC 95%: 1,19-5,12) y el RVU de grados 4-5 (multivariable OR 4,38; IC 95%: 1,26-15,29), fueron factores asociados con un aumento estadísticamente significativo de riesgo de ITU recurrente.

La raza blanca y la edad de 2-6 años se asociaron con un menor riesgo de ITU recurrente por gérmenes resistentes, mientras que el uso de de antibióticos profilácticos se asoció con un mayor riesgo de infecciones subsiguientes por gérmenes resistentes.

Los autores concluyen que la profilaxis antibiótica no se asoció con un menor riesgo de ITU recurrente (OR 1,01; IC 95%: 0,50-2,02), pero sí con un mayor riesgo de infecciones por gérmenes resistentes (OR 7,50; IC 95%: 1,60-35,17) (107)

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
El RVU leve-moderado (grados I-III) no incrementa la recurrencia de ITU o cicatrices renales tras un episodio de PNA después de un año de seguimiento, tanto con profilaxis antibiótica como sin ella (104).	<b>1+</b>
La profilaxis antibiótica en niños con RVU I-III no ha demostrado una reducción significativa en la recurrencia de ITU o cicatrices renales (104).	<b>1+</b>
El RVU leve-moderado (grados I-III) no incrementa la recurrencia de ITU tras un episodio de PNA después de 18 meses de seguimiento tanto con profilaxis antibiótica como sin ella (105).	<b>1-</b>
En los niños que tienen ITU tras tratamiento profiláctico, se incrementa el riesgo de de resistencia bacteriana a cotrimoxazol en los urocultivos: 73% en los tratados frente a 38% en el grupo control. (OR: 4.33; IC95%: 1.23-15.2) (105).	<b>1-</b>
La profilaxis antibiótica no se asoció con un menor riesgo de ITU recurrente (OR: 1,01; IC 95%: 0,50-2,02), pero sí con un mayor riesgo de infecciones por gérmenes resistentes (OR 7,50; IC95%: 1,60-35,17) (107).	<b>2++</b>

RECOMENDACIONES	
En los niños con RVU primario grados I-III no se recomienda de forma generalizada la profilaxis antibiótica.	C
En niños con RVU primario grados I-III, con ITU recurrentes, debe iniciarse la profilaxis antibiótica y, según su evolución, considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓
En niños con RVU primario grados IV-V se recomienda la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de un año o hasta el primer control cistográfico. Si presentan ITU recurrente, se debe considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓
En niños con RVU primario grados IV-V sin tratamiento profiláctico que presenten ITU recurrente, debe reiniciarse la profilaxis antibiótica y considerar la realización de un estudio de disfunción vesical o miccional y tratamiento quirúrgico.	✓

#### 4.4 Tratamiento del RVU. Disfunción vesical o miccional

PREGUNTA PARA RESPONDER
¿Cuál es el tratamiento de elección cuando en niños con RVU primario se asocia disfunción vesical o miccional?

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 (108)

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 (109).

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 (110).

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 (101). 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 (111).

En 1997, la International Children's Continence Society desarrolló definiciones estandarizadas de disfunción del tracto urinario inferior en niños (112). Una reciente actualización, de julio del 2006, contribuye también a evitar la confusión semántica que rodea a esta patología (113).

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 (89).

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 disinergia vesicoesfínteriana. 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 higienodietéticas (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 disinergia vesicoesfínteriana probablemente la cirugía no debía estar indicada como primera opción (114).

En otro trabajo se valoró el impacto del biofeedback en 25 niñas neurológicamente normales con RVU y disinergia vesicoesfínteriana 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.

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, teniendo en cuenta las curvas de resolución espontánea publicadas en 1997 por el Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel (13,115).

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 (116).

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El tratamiento anticolinérgico de la disfunción vesical puede evitar infecciones urinarias y el tratamiento quirúrgico en algún caso (116).

**3**

#### RECOMENDACIÓN

El tratamiento de cada niño debe de ser individualizado en función del patrón miccional y se recomienda realizar un tratamiento conductual y/o farmacológico.

**D**

### 4.5 Tratamiento del RVU. Cambio de tratamiento

#### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

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. Del análisis efectuado se desprende que ambas opciones, intervencionista y conservadora, obtenían resultados similares.

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 afecta 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 en tratamiento conservador, ¿cuándo deberíamos cambiar de opción terapéutica ante la evolución del cuadro?

El cambio de opción terapéutica también puede venir mediatizado por la opinión de los pacientes, que pueden preferir modelos más resolutivos o menos agresivos; por eso también se incluye esta variable.

Existen dos guías que presentan algoritmos de tratamiento basado en opinión de expertos y consenso del grupo editor. Se trata de una GPC (13) y de un simposio monográfico de la Sociedad Sueca de Medicina (117).

El primero de ellos, liderado por Elder de la Sociedad Americana de Urología, tras realizar una búsqueda bibliográfica sobre el RVU pediátrico hasta 1994, da una serie de recomendaciones sin una secuenciación de las indicaciones. Se recomienda de forma general el tratamiento inicial conservador con profilaxis antibiótica, indicando el tratamiento quirúrgico como opción inicial solo en casos de reflujo grado V, y considerando la corrección quirúrgica como opcional en casos de RVU bilateral grado III-IV o con amplias cicatrices renales.

La Sociedad Sueca de Medicina (117) recomienda de forma general el inicio de tratamiento con medidas conservadoras, con independencia del grado del reflujo. 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.

Ambas sociedades coinciden en esta recomendación. Por tanto, la corrección quirúrgica deberá considerarse siempre de forma individualizada, ya que no hay estudios sólidos que muestren resultados concluyentes.

Con respecto a trabajos que analizan la permanencia de la opción terapéutica inicial, sin modificaciones a pesar de la evolución, tenemos la RS Cochrane (2004) publicada por Wheeler, cuyo contenido se ha comentado en el apartado anterior.

Analizando estos estudios, que no realizan tratamiento secuencial, sino que mantienen igual pauta de tratamiento, se obtienen datos sobre el daño renal y el número de infecciones. Comparando los niños sometidos a corrección quirúrgica con los niños sometidos a tratamiento conservador, no aparecen diferencias entre ambos grupos de pacientes en el número total de infecciones recurrentes, en el riesgo de aparición de nuevas lesiones parenquimatosas, en la progresión de las cicatrices renales valoradas con DMSA, ni en cuanto al crecimiento global del riñón, la disminución del filtrado glomerular, o la presencia de HTA o IRT, a los dos, cinco o 10 años de seguimiento (89,91).

Sin embargo, los niños con corrección quirúrgica del RVU acompañados de tratamiento antibiótico profiláctico presentan menos episodios de PNA en seguimiento a cinco años (20 casos en 211 niños) que los niños con profilaxis antibiótica únicamente (48 casos en 218 niños) (RR 0,43; IC95%: 0,27-0,70) (89). Este dato debería ponderarse cuando se busque de forma primaria reducir el número de pielonefritis durante el seguimiento.

La opinión de los padres frente a las diversas opciones terapéuticas puede ser muy variable y posiblemente esté mediatizada por el tipo de información. Existe un trabajo en el que hasta el 80% de los padres con niños de reflujo grado III

elegían de forma inicial la corrección quirúrgica endoscópica; en otro, la mayoría de los padres elegían como opción inicial durante un periodo de tres a cuatro años la opción conservadora. Indudablemente, la opinión de los padres deberá tenerse en cuenta, aunque ésta estará muy mediatizada por las alternativas de la terapia conservadora y por la información real recibida. (118,119).

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, no altera el funcionalismo renal ni modifica el número de infecciones; aunque la cirugía disminuye el número de episodios de PNA (89,91).	<b>1++</b>
Asumiendo una incidencia de un 20% de ITU en niños con RVU durante cinco años de seguimiento, serían necesarias nueve intervenciones quirúrgicas para prevenir una PNA (89).	<b>1++</b>
No existen evidencias de tratamiento escalonado del RVU según evolución. Paneles de expertos difieren en sus recomendaciones, aunque consideran recomendable individualizar la indicación quirúrgica en casos de reflujos muy dilatados bilaterales o con amplias cicatrices renales (13,117).	<b>4</b>
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 (118,119).	<b>3</b>

RECOMENDACIONES	
Se recomienda cambiar la elección terapéutica inicial en los casos de ITU recurrentes febriles.	<b>B</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.	<b>D</b>

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

## PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

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 (120).

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 (100).

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. (121).

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 (59).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
Algunos pacientes con RVU presentan además una patología de disfunción vesical o miccional que puede ser la causa del RVU y de su persistencia tras el tratamiento. La disfunción vesical o miccional se puede sospechar por la clínica y por la ecografía. El tratamiento médico de la disfunción vesical o miccional evitaría algunos fracasos del tratamiento quirúrgico (59,100,121).	<b>3</b>

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

#### 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?

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 (122).

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 (123).

Aunque tras su lectura crítica se rechazaron varios estudios, se mencionan algunos de ellos que permiten ponderar diversos aspectos de las distintas intervenciones. Como dificultades del tratamiento quirúrgico a cielo abierto, todas leves, figura 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, (13,124-126). 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% (13,127). La infección de la herida se produce en alrededor del 1% de los pacientes operados (128,129). El dolor, que no esta recogido habitualmente en las publicaciones, quizá por ser difícil de cuantificar, es un problema no totalmente resuelto en la cirugía convencional (130), (131). También esta 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 (126,132).

El tratamiento endoscópico ofrece enormes ventajas, por lo que su indicación ha ido ampliándose progresivamente. El porcentaje de éxitos esta 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 (133,134).

Otro autor (135) 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 (136).

Como queda dicho, el éxito del tratamiento endoscópico está relacionado también con la presencia de disfunción vesical, (124,137-142) y también, de manera estadísticamente significativa, con el grado de dilatación ureteral (143,144). Las cifras de obstrucción son menores con el tratamiento endoscópico que con la cirugía abierta (135,145).

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 dextranómero 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 (122,123,146,147).

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 (122,123).	<b>3</b>
No hay diferencia entre las distintas sustancias inyectadas (122,123,146,147).	<b>4</b>
El éxito del tratamiento endoscópico está inversamente relacionado con el grado de RVU, la dilatación ureteral y la presencia de disfunción vesical o miccional (124,137-144).	<b>4</b>

## RECOMENDACIONES

Cuando está indicado el tratamiento quirúrgico, se recomienda la técnica endoscópica como primera opción terapéutica.	<b>D</b>
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.	<b>D</b>

## 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?

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 y, 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 (148,149).

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 (150).

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 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 (6,7,151-153).

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 mas adecuado de la bacteriuria asintomática en niños con RVU?

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 (154-156). Sin embargo, otros autores no recomiendan o ponen en duda sus beneficios en pacientes asintomáticos (157). 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 a 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% (1/500) de niños en edad escolar (158). Las niñas tienen menos BA hasta los 8-14 meses; a partir de esta edad se incrementa. Entre 1,5% a 2% (1/50) de niñas en edad escolar tienen BA: el pico de prevalencia ocurre entre los 7-12 años de edad (159,160).

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 (161).

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 niños 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 (162).

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 (163).

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- 2,89) Reducción absoluta de riesgo 1,50; (IC95%: -9,8 - 7). 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 (164).

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 - 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.

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 (165).

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 las niñas, 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 (166).

En una revisión no sistemática a propósito de dos casos clínicos presentada en un foro de discusión llama la atención la escasez de estudios del 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? (167).

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 (168).

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 (169).

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% IC: -6,60- 41,60). El OR era de 0,19 (IC95%: 0,02- 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 (170).

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 (165,171,172).

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 (173).

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.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
El tratamiento de la BA no disminuye la aparición de nuevas ITU (162-166,168).	<b>3</b>
El tratamiento de la BA no disminuye el daño renal (162-166,168).	<b>3</b>

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.	<b>D</b>

### 5.3 Reflujo vesicoureteral y controles de orina

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

Como se ha citado mas 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.

RECOMENDACIÓN	
En niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivos de control.	✓

## 5.4 Reflujo vesicoureteral y circuncisión

### PREGUNTA PARA RESPONDER

¿Debe realizarse la circuncisión a niños con reflujo vesicoureteral?

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 (174,175).

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 (176).

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 (176,177).

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 (178).

En la guía de consenso sobre RVU elaborada en Suecia se recomienda que, en RVU grado V y IV en niños por debajo del año de edad, se realice algún procedimiento quirúrgico para mejorar la higiene del prepucio (117).

Por último, tampoco hemos encontrado suficiente evidencia de que la circuncisión o tratamiento de la fimosis en niños con RVU disminuya el riesgo de daño renal ni favorezca su desaparición.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
La circuncisión en niños normales disminuye la frecuencia de ITU (176).	2 -
La circuncisión en niños con RVU y fimosis disminuye la frecuencia de ITU (176).	2 -

RECOMENDACIONES	
Aunque no se ha encontrado ninguna evidencia sobre el efecto beneficioso de la circuncisión o intervención sobre fimosis en niños con RVU primario, en aquellos lactantes con RVU > 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 (179).

Hay que tener en cuenta que la cistografía es un procedimiento invasivo que requiere la cateterización uretral, con riesgo de infección postsondaje, y la 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, en la situación actual de administrar quimioprofilaxis a todos los niños con RVU, una detección precoz de la resolución del RVU daría como resultado una duración mas 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.

Distinguimos 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 suburetral
- Cuál de las técnicas de cistografía disponibles hoy día podemos utilizar.

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

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 (60).

Uno de los estudios (180) analizó la probabilidad de resolución espontánea de RVU tras una revisión de 1.987 pacientes (2.902 uréteres) de un trabajo anterior (13). 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 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 (180).

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 mas, como mínimo dos años (60).

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 (13).

En otra de las guías de consenso, en RVU grado I-II sin afectación en el 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 (117).

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 probabilidad de resolución espontánea de RVU que vemos en la práctica habitual a la indicación de cistografía como seguimiento de RVU.

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 (180).	<b>3</b>
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 (180).	<b>3</b>
La tasa anual de desaparición espontánea de RVU grados I-III es del 13,5% y en RVU grados IV-V llega al 5% (60).	<b>2 +</b>

RECOMENDACIONES	
En niños con RVU primario de grado I y evolución sin complicaciones no se recomienda realizar controles cistográficos.	<b>D</b>
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.	<b>D</b>
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 un estudio cistográfico cada año por la posibilidad de retirar la profilaxis.	<b>D</b>
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.	✓

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

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 (181).

Otro análisis incluyó 167 pacientes con 278 uréteres intervenidos mediante tres técnicas quirúrgicas distintas (Cohen, Glenn-Andersen o Politano-Leadbetter 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 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 (182).

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 (183).

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 o 93,2% de los uréteres; y a los 12 meses en 95,4% o 97,9 %, respectivamente. La resolución en 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 de RVU (184).

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 de persistir el 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 (185).

Otro estudio analizó 153 pacientes con 267 unidades 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 (186).

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% (13).

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, media: 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 preoperatorio y dilatación de la vía urinaria.

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% (13,181,182,184-186).	<b>3</b>
La media de resolución por técnicas quirúrgicas de reimplante es: Cohen 98,5%; Glenn-Andersen y Leadbetter-Politano: 100%; Lich-Gregoir: 98,6% (176,182).	<b>3</b>
La corrección de RVU por técnica de reimplante según grado es: grado I: 99%; grado II: 99,1%; grado III: 98,5%; grado IV: 98,5%; y grado V: 80,7% (13).	<b>3</b>

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.	<b>D</b>

### 5.5.3 Control cistográfico tras tratamiento endoscópico

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 de la 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 (122).

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
-------------------------

<p>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%.</p> <p>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% (122).</p>	<b>3</b>
--	----------

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

#### 5.5.4 Elección de la técnica de cistografía

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 mas precisa que la CUMS para detectar todos los grados de RVU ( $p = 0,00001$ ), según test de McNemar (187).

Otro trabajo estudió 108 niños con ITU de repetición. Existía una buena correlación entre ambas, aunque también destaca mayor sensibilidad de la CI para el diagnóstico de RVU. En este estudio no se hicieron las pruebas de forma correlativa ni en el mismo centro (188).

Al comparar la CUMS frente a la EC, en una revisión narrativa 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 la RS, los intervalos de confianza eran significativos (189).

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% (190).

En un estudio que comparó EC frente a CUMS se halló una sensibilidad de 90% (IC95%: 76,9-96) y una especificidad de 95% (IC95%: 91,2- 97,8). Cociente de probabilidad positivo (CP+) :17 (IC95%: 8,9-30,5). Cociente de propabilidad negativo (CP-): 0,1 (IC95%: 0,04-0,26).VPP: 78% (95% IC : 64,4- 87,7) ; VPN:

98% (95% IC: 94,4-99,1). Grado de concordancia: 94% (IC95%: 90- 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 (191).

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 (192).

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 achaca al tiempo, 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 (193).

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- 47) y en menores de dos años: CP+: 14 (IC95%: 5,2-36); CP-: 0,15 (IC95%: 0,06-0,37) y en menores de dos años: CP-: 0,09 (IC95%: 0,01-0,58). No encontraron efectos adversos. Consideran que la EC es una exploración mas cara y consume mas tiempo (194).

Resultados parecidos se obtuvieron en otro estudio. La sensibilidad fue de 96% y la especificidad de 96%. CP+: 26 (IC95%: 10,86-60,8); CP-: 0,04 (IC95%: 0,01-0,12). 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 (195).

Por último, otro estudio obtuvo resultados algo distintos. Sensibilidad: 57% (IC95%: 45,4-68,04), especificidad: 85% (IC95%: 80,02-8,4). CP+: 4 (IC95%: 2,6-5,39) ; CP-: 0,5 (IC95%: 0,39-0,66). 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 (196).

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%: 7,64-119) y CP-: 0,19 (IC95%: 0,11-0,33).

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% (197).

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% (190).

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 mas 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 CI, 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 (12).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA	
Existe una concordancia en la detección del RVU con ambas técnicas: CID – CUMS, aunque la CID fue mas 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) (187,188).	<b>2</b>
La comparación EC vs 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%: 8,9-30.5). CP-: 0,1 (IC95%: 0,04- 0,26). VPP: 78% (IC95%: 64,4-87,7) VPN: 98% (IC95%: (94,4-99,1) Grado de concordancia: 94% (IC95%: 90-96,2) (191).	<b>1b</b>
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. (189,190,192-196).	<b>2</b>
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 (190,197).	<b>2</b>

## RECOMENDACIONES

El control de RVU puede hacerse con cistografía isotópica directa (CID) o ecocistografía como alternativa a la CUMS.	<b>B</b>
Se recomienda la CID por su menor radiación respecto a la CUMS, menor dependencia de equipo técnico y del observador y menor coste que la EC.	<b>B</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 invasivos 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 reflujo durante la adolescencia en ambos sexos?

## **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 o miccional  
EC: Ecocistografía con contraste  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado  
ECO: Ecografía renal  
GFR: Filtrado glomerular  
GPC: Guía de práctica clínica  
HTA: HTA  
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)  
MA: Metanálisis  
NR: NR  
OR: Odds ratio  
PCr: Creatinina plasmática.  
PNA: Pielonefritis aguda  
RIR: Reflujo intrarenal  
RR: Riesgo relativo  
RS: Revisión sistemática  
RVU: Reflujo vesicoureteral  
TA: Tensión arterial  
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 (7) y en los nuevos conocimientos sobre los mecanismos etiopatogénicos que dan lugar al RVU y a la cicatriz renal o NR (198), (199)

**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 (pertenechtate -Tc-99m) diluido en agua. Este test es muy sensible para pequeños grados de reflujo. Es insuficiente para valorar detalles anatómicos. La dosis de radiación es pequeña, el equivalente a dos-tres días de exposición a la radiación natural.

**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 un año es de 1 mSv, equivalente a cuatro meses de exposición a la radiación natural.

**Displasia renal:** Desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina.

**Disfunción vesical o miccional:** 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,(199)

**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 cuatro meses de radiación ambiental o a 40-50 radiografías de tórax.

**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:** (cistosonografía, 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 (198). En ocasiones se utiliza el término de pielonefritis crónica.

**Pielonefritis aguda:** infección bacteriana del tracto urinario superior que causa inflamación de 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.

**NR congénita:** malformación renal con características displásicas que acompaña al RVU primario congénito y que refleja un desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina. (198).

**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 o miccional.

**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 moderadamente alta y, además, hay un riesgo de reacción alérgica al medio de contraste.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

### Reference List

- (1) 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.
- (2) Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. J Urol. 1981;125(1):67-72.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) NICE Guideline. Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long term management and long term management of urinary tract infection in children. 2007.
- (8) 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.
- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edimburgh: SIGN 2001 [actualizado mayo 2004]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004
- (10) CASPe. Herramientas para Lectura Crítica. Programa de habilidades en lectura crítica España 2008 January 7 [cited 2007 Jun 17];Available from: URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>
- (11) Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sede Web].Oxford: [consultada 3 de mayo 2006]. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Centre for Evidence-Based Medicine 2001
- (12) 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.

- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587-93.
- (17) Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2003;169(5):1804-8.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) Sanna-Cherchi S, Reese A, Hensle T, Caridi G, Izzi 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int.* 2000;58(2):500-12.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) Pinto KJ. Vesicoureteral reflux in the Hispanic child with urinary tract infection. *J Urol.* 2004;171(3):1266-7.
- (27) Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(3):249-56.

- (28) Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol.* 1997;27(9):750-1.
- (29) Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1973;1(3):132-41.
- (30) Bouchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child.* 1984;59(7):620-4.
- (31) Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:S65-S72.
- (32) Kincaid-Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: a review. *J Infect Dis.* 1978;138(6):774-80.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) 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.
- (36) Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1993;42:S80-S85.
- (37) Lewy PR, Belman AB. Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatr.* 1975;86(6):851-6.
- (38) Buonomo C, Treves ST, Jones B, Summerville D, Bauer S, Retik A. Silent renal damage in symptom-free siblings of children with vesicoureteral reflux: assessment with technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr.* 1993;122(5 Pt 1):721-3.
- (39) Marra G, Oppezzo 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.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.

- (43) Shanon A, Feldman W. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. *J Pediatr.* 1990;117(2 Pt 1):171-8.
- (44) 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.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol.* 1993;40(6):308-14.
- (48) 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.
- (49) 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.
- (50) Dacher JN, Savoye-Collet C. Urinary tract infection and functional bladder sphincter disorders in children. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 4:L101-L106.
- (51) Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):607-10.
- (52) Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(431):40-7.
- (53) 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.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) 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.
- (57) 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.

- (58) Podesta ML, Castera R, Ruarte AC. Videourodynamic findings in young infants with severe primary reflux. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):829-33.
- (59) Sillen U, Holmdahl G, Hellstrom AL, Sjostrom 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.
- (60) 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.
- (61) 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.
- (62) 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.
- (63) Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol.* 1981;125(3):277-83.
- (64) Goldraich IH GNRO. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr.* 1983;140:212.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) 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.
- (68) Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(1):1-5.
- (69) Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol.* 1999;72(856):345-8.
- (70) 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.
- (71) 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.
- (72) 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.

- (73) 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.
- (74) 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.
- (75) 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.
- (76) 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.
- (77) 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.
- (78) 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.
- (79) 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.
- (80) 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.
- (81) 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.
- (82) 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.
- (83) 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.
- (84) 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.
- (85) 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.
- (86) 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.

- (87) 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.
- (88) 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.
- (89) Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001532.
- (90) 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.
- (91) 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.
- (92) Shopfner CE. Urinary tract pathology associated with constipation. *Radiology.* 1968;90(5):865-77.
- (93) Neumann PZ, DeDomenico IJ, Nogrady MB. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics.* 1973;52(2):241-5.
- (94) Sieber WK. Hirschsprung's disease. *Curr Probl Surg.* 1978;15(6):1-76.
- (95) Kottmeier PK, Clatworthy HW, Jr. Aganglionic and functional megacolon in children--a diagnostic dilemma. *Pediatrics.* 1965;36(4):572-82.
- (96) 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.
- (97) Dohil R, Roberts E, Jones KV, Jenkins HR. Constipation and reversible urinary tract abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70(1):56-7.
- (98) 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.
- (99) Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics.* 1999;103(3):E31.
- (100) 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.
- (101) McKenna PH, Herndon CD. Voiding dysfunction associated with incontinence, vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):599-606.
- (102) O'Regan S, Schick E, Hamburger B, Yazbeck S. Constipation associated with vesicoureteral reflux. *Urology.* 1986;28(5):394-6.

- (103) 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.
- (104) Garin EH, Olavarria F, Garcia N, V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006;117(3):626-32.
- (105) Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008;179(2):674-9.
- (106) Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001534.
- (107) Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007;298(2):179-86.
- (108) van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. *Arch Dis Child.* 1989;64(11):1629-34.
- (109) O'Regan S, Yazbeck S, Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol.* 1985;23(3):152-4.
- (110) Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):139-47.
- (111) 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.
- (112) 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.
- (113) Neveus 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.
- (114) 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.
- (115) 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.
- (116) 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.

- (117) 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.
- (118) 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.
- (119) 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.
- (120) Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol.* 1992;148(5 Pt 2):1703-5.
- (121) Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology.* 2000;55(6):939-43.
- (122) 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.
- (123) 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.
- (124) 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.
- (125) Pelaez MD, varez Zapico JA. [Current aspects in the treatment of vesicoureteral reflux. Analysis of our experience]. *Cir Pediatr.* 2001;14(3):112-5.
- (126) Minevich E, Aronoff D, Wacksman J, Sheldon CA. Voiding dysfunction after bilateral extravesical detrusorrhaphy. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1004-6.
- (127) 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.
- (128) 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.
- (129) 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.
- (130) 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.

- (131) Cain MP, Husmann DA, McLaren RH, Kramer SA. Continuous epidural anesthesia after ureteroneocystostomy in children. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 2):791-3.
- (132) Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol.* 1998;159(3):1019-21.
- (133) 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.
- (134) 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 refluyentes. *Cir Pediatr.* 1999;12(4):144-7.
- (135) Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1007-11.
- (136) 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.
- (137) 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.
- (138) 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.
- (139) 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.
- (140) 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.
- (141) 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.
- (142) 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.
- (143) 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.
- (144) 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.

- (145) 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.
- (146) 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.
- (147) 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.
- (148) Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol*. 1983;129(6):1190-4.
- (149) 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.
- (150) 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.
- (151) 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.
- (152) Diagnosing urinary tract infection (UTI) in the under fives. *Effective Health Care*. 2004;8(6).
- (153) 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.
- (154) 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.
- (155) Guidelines for health supervision II. Evanston: American Academy of Pediatrics; 1998.
- (156) 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.
- (157) Stephens MB, Wilder L, Hsu JT. Clinical inquiries. Is screening urinalysis in children worthwhile? *J Fam Pract*. 2003;52(11):894-5.
- (158) Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74(6):925-33.
- (159) 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.

- (160) Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child*. 1975;50(2):90-102.
- (161) 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.
- (162) Savage DC, Howie G, Adler K, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*. 1975;1(7903):358-61.
- (163) 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.
- (164) 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.
- (165) Hansson S, Jodal U, Noren L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*. 1989;84(6):964-8.
- (166) Aggarwal VK, Verrier JK, Asscher AW, Evans C, Williams LA. Covert bacteriuria: long term follow up. *Arch Dis Child*. 1991;66(11):1284-6.
- (167) Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int*. 1996;50(1):312-29.
- (168) 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.
- (169) 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.
- (170) Wettergren B, Hellstrom M, Stokland E, Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ*. 1990;301(6756):845-8.
- (171) Kemper KJ, Avner ED. The case against screening urinalyses for asymptomatic bacteriuria in children. *Am J Dis Child*. 1992;146(3):343-6.
- (172) 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.
- (173) Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):48-52.
- (174) Neonatal circumcision revisited. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1996;154(6):769-80.
- (175) Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. *Pediatrics*. 1999;103(3):686-93.

- (176) 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.
- (177) 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.
- (178) Faut-il réaliser une circoncision chez les petits garçons porteurs d'un reflux vésico-renal? *Prog Urol*. 1998;8:895-6.
- (179) 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.
- (180) 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.
- (181) Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrography after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol*. 1997;158(3 Pt 2):1229-31.
- (182) 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.
- (183) 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.
- (184) 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.
- (185) 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.
- (186) Grossklaus DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. Is postoperative cystography necessary after ureteral reimplantation? *Urology*. 2001;58(6):1041-5.
- (187) 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.
- (188) Poli-Merol ML, Francois S, Pfliger F, Lefebvre F, Roussel B, Liehn JC, et al. Interest of direct radionuclide cystography in repeated urinary tract infection exploration in childhood. *Eur J Pediatr Surg*. 1998;8(6):339-42.
- (189) 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.

- (190) Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(1):52-60.
- (191) Mentzel HJ, Vogt S, John U, Kaiser WA. Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):272-6.
- (192) Vassiou K, Vlychou M, Moisiidou R, Sioka A, Fezoulidis IV. Contrast-enhanced sonographic detection of vesicoureteral reflux in children: comparison with voiding cystourethrography. *Rofo.* 2004;176(10):1453-7.
- (193) 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.
- (194) 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.
- (195) 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.
- (196) 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.
- (197) 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.
- (198) 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.
- (199) Chandra M. Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders. *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(2):164-70.

## **10. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA**

Dado el volumen de esta información se guarda en formato electrónico a disposición de los lectores que lo soliciten. [cloris@salud.aragon.es](mailto:cloris@salud.aragon.es)

## **11. TABLAS DE EVIDENCIA Y EVALUACIÓN FORMAL**

Dado el volumen de esta información se guarda en formato electrónico a disposición de los lectores que lo soliciten. [cloris@salud.aragon.es](mailto:cloris@salud.aragon.es)