

Manejo del reflujo vesicoureteral primario

CÉSAR LORIS^a, JOAQUÍN ESCRIBANO^b Y GLORIA MARÍA FRAGA^c

^aUnidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bUnidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona. España.

^cNefrología Pediátrica. Hospital Universitario Sant Pau. Barcelona. España.
cloris@salud.aragon.es; jescribano@grupsagessa.com; gfraga@santpau.cat

El reflujo vesicoureteral (RVU) 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.

Epidemiología

La prevalencia estimada de RVU en humanos es del 1-2% de la población general. En los pacientes con infecciones urinarias, esta prevalencia se incrementa hasta el 25-40% de los niños y al 3-19% de los niños con diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria presentan RVU. La prevalencia del RVU es mayor cuanto menor es el niño y se resuelve de forma espontánea a lo largo del crecimiento, a razón del 10-15% por año. La prevalencia del RVU en la raza negra es de 10 a 20 veces menor¹⁻³.

La presencia de daño renal asociado a RVU se conoce con el término nefropatía por reflujo (NR). Este término engloba tanto las cicatrices secundarias a episodios de infección del

tracto urinario (ITU), como al daño renal congénito secundario a hipoplasia-displasia renal, y se incrementa con la edad, pudiendo variar del 10 al 47%^{4,5}. El grado de reflujo incrementa el riesgo de NR; así, casi la mitad de los niños con RVU dilatado, de grado \geq III, estarán afectados⁶.

La NR puede conducir a la aparición de insuficiencia renal crónica (IRC) o hipertensión arterial (HTA). Entre un 2 y un 25,7% alcanzará IRC y la HTA llega a afectar al 10% de los niños con NR, con variaciones entre el 0 y el 38% según diferentes criterios de inclusión o tiempo de seguimiento de los pacientes en los estudios⁷⁻⁹.

Fisiopatología

La aparición del reflujo en el niño se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. Si la yema ureteral 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

Puntos clave

● El reflujo vesicoureteral (RVU) esencial o primario es una anomalía que se caracteriza por el paso retrógrado de orina desde la vejiga hasta uréter y riñón, debido probablemente a una disfunción de la unión ureterovesical en la que pueden mediar factores genéticos todavía no bien determinados.

● Su frecuencia en la población normal no es conocida. Es posible que sea más alta de lo que habitualmente se dice (1-2%), lo que sugiere que puede ser una anomalía asintomática en numerosas ocasiones. La prevalencia en niños con infección del tracto urinario (ITU) se estima en 25-40% y en el 3-19% de los niños diagnosticados de dilatación prenatal de la vía urinaria.

● La sospecha de RVU se basa en: ITU asociada o no a signos clínicos de disfunción vesical y/o miccional y a antecedentes familiares de RVU. Diagnóstico prenatal de dilatación del tracto urinario.

● En algunos pacientes se ha detectado como síntomas clínicos relacionados la existencia de llanto observado en el momento de la micción o dolor en uno o ambos flancos también coincidiendo con el período miccional.

● El diagnóstico se realiza mediante estudio cistográfico. En el primer estudio se debe emplear la cistouretrografía miccional seriada siempre que se quiera conocer detalles anatómicos del tracto urinario inferior, sobre todo en varones. Para el control de la existencia de RVU es preferible la cistografía isotópica directa o la ecocistografía.

● El tratamiento inicial debería ser conservador y reservarse el tratamiento quirúrgico en cualquiera de sus modalidades para pacientes con ITU febril recurrente. El tratamiento con procedimiento endoscópico e inyección subureteral se aconseja como la primera opción.

más corto facilitando el reflujo de orina. 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 período de crecimiento¹⁰.

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. En gemelos monocigotos, la prevalencia del RVU es del 100 y el 50% en gemelos dicigotos¹¹.

Se especula que el RVU y la displasia renal asociada pueden ser secundarios a una desregulación de una compleja red de genes que regulan el programa del desarrollo renal y del tracto urinario, pero todavía no se han encontrado los genes causantes¹²⁻¹⁴.

Diagnóstico

Actualmente, se tiende a seleccionar a los pacientes que puedan tener más riesgo de presentar RVU de grado alto y con posibilidad de daño renal en el contexto de ITU. Por tanto, no se realiza de forma sistemática un estudio cistográfico en la primera ITU diagnosticada. Una aproximación basada en algunas revisiones recientes podría ser^{15,16}:

- Primer episodio de ITU febril con gammagrafía renal alterada con zonas de hipocaptación o cicatrices, o bien disminución de la función renal unilateral de < 45%. La gammagrafía puede realizarse en la fase aguda (< 14 días) o en los 6-12 meses siguientes.
- Ecografía renal en fase aguda de ITU febril con dilatación de la vía urinaria > 7 mm de diámetro anteroposterior y/o alteraciones en el parénquima renal.
- ITU recurrente (3 ITU afebriles o más de una febril).
- ITU febril en niños con hermano o parientes de primer grado con RVU.
- Dilatación elevada de vía urinaria en período intrauterino y comprobada pasada la primera semana de vida.

Técnicas de estudio

Para el diagnóstico de RVU es imprescindible la realización de un estudio cistográfico, que puede hacerse con las siguientes técnicas^{17,18}:

- Cisto-uretrografía-miccional-seriada (CUMS).
- Cistografía isotópica directa (CID).
- Ecocistografía (EC).
- Cistografía isotópica indirecta (CII).

La CUMS es la prueba de elección para el diagnóstico inicial de RVU, siempre que además de diagnosticar el RVU queramos hacer una valoración anatómica, tanto de vejiga como de uretra, sobre todo en varones. Tiene el inconveniente de ser

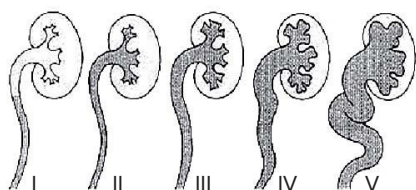


Figura 1. Clasificación Internacional del reflujo vesicoureteral.

Tabla 1. Clasificación del reflujo vesicoureteral primario según el International Reflux Study Committee

Grados de reflujo
I. El reflujo sólo 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-calicular con cierto grado de tortuosidad
V. Gran dilatación uretero-pielo-calicular con tortuosidad severa, con pérdida de la morfología calicular normal y de la visualización de las impresiones papilares

la prueba más irradiante. El reflujo se gradúa según la Clasificación Internacional del RVU¹⁹ (fig. 1, tabla 1).

La CID es la prueba diagnóstica más sensible e irradia menos. Se indicará cuando no haya sospecha de alteración anatómica, en el seguimiento de los RVU ya diagnosticados y en los estudios familiares de RVU.

La EC tiene la ventaja de no producir radiación, pero no permite monitorización dinámica simultánea de uréteres y vejiga en la fase de llenado y vaciado.

La CII permite el diagnóstico del RVU sin sondaje uretral. Puede ser la prueba inicial en los niños mayores de 3 años y continentes en los que no sea imprescindible la valoración anatómica de la vejiga y la uretra.

Para determinar la existencia de daño renal o NR asociados a RVU, independientemente de que sea secundario a infección del tracto urinario o por defecto del desarrollo fetal, la prueba más sensible es la gammagrafía renal con ácido di-mercaptop succínico (gammagrafía con DMSA)²⁰ (tabla 2).

Procedimientos terapéuticos

El tratamiento estaría basado en los siguientes objetivos: disminuir el número de infecciones urinarias e impedir el daño renal. Un elevado número de ensayos clínicos multicéntricos, recogidos recientemente en un metaanálisis, orientan sobre la opción terapéutica inicial²¹. El manejo conservador de estos niños, frente a la corrección quirúrgica del RVU, mostró resultados similares a

Tabla 2. Daño renal en gammagrafía con DMSA

Clasificación de Goldraich
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, por ejemplo, contracción global del riñón con o sin cicatrices en su contorno
Tipo 4: estadio final, riñones muy reducidos, con poca o ninguna captación del radio fármaco, por ejemplo, menos del 10% de la función renal total

DMSA: ácido di-mercaptop succínico.

Tabla 3. Antimicrobianos y dosis recomendadas en profilaxis del reflujo vesicoureteral

Antimicrobiano	Dosis
Nitrofurantoína	1-2 mg/kg (Furantoína®: 1 comprimido = 50 mg y Furantoína® suspensión: 1 ml = 10 mg), a partir de los 3 meses. Molestias gástricas
Amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico	10 mg/kg. Sólo en menores de 2 meses
Trimetoprim	2 mg/kg (Tediprima® suspensión: 1 µl = 16 mg), a partir de los 2 meses. No administrar si ya recibió en los últimos 3 meses
Fosfomicina	50 mg/kg (Fosfocina® suspensión: 1 ml = 50 mg)
Cefadroxilo	15 mg/kg (Duracef® suspensión: 1 ml = 50 mg)
Cefaclor	10 mg/kg (Cefaclor® suspensión de 125 mg: 1 ml = 25 mg) (Cefaclor® suspensión de 250 mg: 1 ml = 50 mg)

largo plazo en cuanto a daño renal nuevo, progresión de este, número de infecciones urinarias o aparición de IRC. Por tanto, el acercamiento inicial a esta patología actualmente es conservador. El manejo del RVU lo basaremos en las recomendaciones actuales de la «Guía de práctica clínica del RVU»²² y la «Guía sobre infecciones urinarias» de la organización National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵.

Medidas higiénicas generales

Es aconsejable una serie de medidas generales orientadas a la prevención de la aparición de ITU:

- Mantenimiento de lactancia natural en lactantes.
- Revisión periódica de fimosis.
- Ingesta abundante y frecuente de líquidos.
- Hábitos higiénicos miccionales correctos.
- Pautas para combatir estreñimiento.

En niños con RVU dilatado y fimosis, que hayan sido diagnosticados previamente de ITU, se valorará la corrección de la fimosis.

Tratamiento conservador u observacional

En tratamiento se basará en la espera prudente de la resolución espontánea, evitando en lo posible la ITU o tratándola adecuadamente para impedir el daño renal adquirido, asocia medidas higiénicas generales con el empleo selectivo de profilaxis antibiótica.

- En niños con RVU de grados I y III, uni o bilateral, diagnosticados tras una primera ITU o tras un estudio por dilatación de la vía urinaria en época prenatal, no se recomienda ningún tratamiento de profilaxis. Si en la evolución tienen ITU recurrente o aparece daño renal en la gammagrafía con DMSA, se debe iniciar profilaxis durante un año. Pasado este período, se valorará de nuevo si se debe mantener la profilaxis o suprimirla. En caso de nuevas recurrencias febriles y persistencia del RVU, se debe valorar el tratamiento quirúrgico.
- En niños con RVU de grados IV y V, se iniciará tratamiento profiláctico con una duración mínima durante un año. Tras repetir el estudio cistográfico, si no ha habido ninguna nueva ITU en ese tiempo, se puede suprimir la profilaxis. Se debe valorar la corrección quirúrgica.

Los antimicrobianos usados en profilaxis deberán ser revisados periódicamente, cambiándolos de manera rotativa en función de las sensibilidades locales. La dosis, en general, es de aproximadamente una cuarta o quinta parte de la dosis utilizada para el tratamiento habitual de una ITU (tabla 3). La dosis única se administrará por la noche. Si un niño presenta una ITU estando con profilaxis, al terminar el tratamiento, si se reinicia la profilaxis, debería cambiarse el medicamento que tomaba.

Para valorar la resolución anatómica del RVU puede seguirse el esquema de la tabla 4.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se fundamenta en la corrección anatómica del RVU y se planteará de forma individualizada. El tratamiento endoscópico del RVU primario ha ido sustituyendo progresivamente al tratamiento quirúrgico a cielo abierto, más resolutivo, pero con mayor morbilidad y coste, sólo indicado ya cuando fracasa el primero o en determinados casos de patología asociada²³.

Motivos para plantear tratamiento de este tipo:

- ITU febril recurrente.
- Preferencia de los padres, pacientes o sus cuidadores legales. Para ello, debe darse una información veraz y objetiva que les ayude a la toma de decisión.

Controles y seguimiento de la nefropatía reflujo

Para valorar la existencia de NR y controlar su evolución, utilizaremos los recursos descritos en la tabla 5.

En cuanto a la secuencia de seguimiento, utilizaremos el siguiente esquema, según el grado de afectación:

- Nefropatía unilateral sin modificación del grado de función (> 40%): control anual o bianual de microalbuminuria (MCA) o albuminuria si procede y presión arterial (PA). Gammagrafía con DMSA si es una ITU recurrente.
- Nefropatía unilateral con modificación del grado de función (< 40%): control anual de MCA o albuminuria y PA. Función renal, capacidad de concentración y alfa-1-microglobulina cada 2 años, o antes si se detecta microalbuminuria o albuminuria. Gammagrafía con DMSA en dependencia de ITU recurrente.

Tabla 4. Recomendaciones de estudios cistográficos de seguimiento en niños con reflujo vesicoureteral

Estudio cistográfico de control
RVU grado I-III sin cicatrices: sin controles cistográficos, salvo que presente ITU recurrente o realizarla a los 3 años de evolución si se piensa tomar alguna decisión sobre el RVU
RVU grado I-III con cicatrices: cada 3 años. Pacientes con ITU recurrente: valorar individualmente, según decisión de cambio a tratamiento quirúrgico
RVU grado IV-V: en pacientes en que se ha iniciado tratamiento profiláctico, hacer control cistográfico al año. Si persiste el RVU pero el paciente está asintomático sin profilaxis, repetir cada 3 años. Pacientes con ITU recurrente: valorar individualmente según decisión de cambio a tratamiento quirúrgico
Pacientes con corrección mediante procedimiento quirúrgico clásico: no es necesario realizar controles postoperatorios, salvo en reflujos muy dilatados
Pacientes con corrección endoscópica: se aconseja control cistográfico unos 3 meses después de la inyección subureteral

ITU: infección del tracto urinario; RVU: reflujo vesicoureteral.

Tabla 5. Parámetros utilizados para valorar la nefropatía de reflujo

Presión arterial
Microalbuminuria
Determinación de alfa-1-microglobulina en orina
Prueba de concentración urinaria
Estimación de la función glomerular: filtrado glomerular estimado o aclaramiento de creatinina o cistatina en plasma
Gammagrafía renal con ácido di-mercapto succínico

— Nefropatía bilateral: controles semestrales de MCA o albuminuria y PA. Función renal, capacidad de concentración, albuminuria y alfa-1-microglobulina cada año. Valorar realizar monitorización ambulatoria de la PA. Gammagrafía con DMSA en dependencia de ITU recurrente o protocolo del centro.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología
- Metaanálisis

1. ● Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:847-62.
2. ●● Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30:587-93.
3. Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:249-56.

4. Bouchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child.* 1984;59:620-4.
5. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:S65-72.
6. 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;168:1708-10.
7. Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, McLaine PN. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr.* 1993;123:559-63.
8. Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barratt TM, Dillon MJ. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet.* 1996;347:640-3.
9. Jacobson SH, Eldorf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299:703-6.
10. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1981;125:67-72.
11. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2003;169:1804-8.
12. 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;16:1781-7.
13. 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;17:1158-67.
14. 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 vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1129-33.
15. ●● NICE guideline. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management. August 2007. [Accedido 22 Ago 2007]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CGXXXfullguideline>
16. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S. 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;67:517-25.
17. Reorientation and future trends in paediatric urology. Riccabona M & Fötter R. *Pediatr Radiol.* 2004;34:295-301.
18. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:937-47.
19. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkula KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15:105-9.
20. Goldraich IH GNRO. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr.* 1983;140:212.
21. ●● Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
22. ●● Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica: manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. 2008. [Accedido 1 Marzo 2009]. Disponible en: http://www.aenp.es/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=1&Itemid=73
23. ● 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;175:716-722.

Bibliografía recomendada

Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica: manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial 2008. Disponible en: http://www.aenp.es/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=1&Itemid=73

Guía de práctica clínica que contiene una serie de recomendaciones basadas en la máxima evidencia posible sobre aspectos del manejo del RVU en la práctica habitual.

Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

Revisión sistemática sobre el tratamiento del RVU con criterios rigurosos en la selección de los ensayos clínicos. Comparan el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento conservador aplicando técnicas de metaanálisis. No encuentran diferencias significativas en parámetros de eficacia clínica entre una u otra opción aunque posiblemente se deba a la falta de ensayos clínicos adecuados.

NICE guideline. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management. August 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CGXXXfullguideline>

Se trata de una «Guía de práctica clínica», elaborada con la mejor evidencia disponible hasta la fecha de su publicación. Aunque específicamente trata de la infección del tracto urinario, sus recomendaciones son aplicables al manejo del RVU en general. Hoy día se puede considerar imprescindible su uso para establecer protocolos o pautas de actuación ante la infección del tracto urinario o el RVU.

Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30:587-93.

Es una revisión de autor sobre la incidencia de reflujo vesicoureteral; advierte que el RVU probablemente sea más frecuente, aunque asintomático, entre la población general, por lo que debería reconsiderarse los estudios por imagen que se realizan de forma sistemática en niños con infección del tracto urinario.

Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:847-62.

Se trata de una revisión de autor muy útil, sobre todo en aspectos epidemiológicos, genéticos y tratamiento sobre el RVU.