



Reflujo vesicoureteral. Aspectos viejos y nuevos

B. Espínola y M. Vázquez Martul

Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Debido a la falta de consenso sobre el tema, hemos revisado bibliografía basada en la evidencia para tratar de poner al día aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos del reflujo vesicoureteral (RVU) en la infancia. Es aceptado de forma generalizada que, esta enfermedad se caracteriza por el paso retrógrado de la orina debido a una supuesta inmadurez de la unión vesicoureteral. Afecta aproximadamente al 1-2% de los niños sanos, incrementándose hasta un 30-40% en el caso de niños con infecciones del tracto urinario (ITU). Hasta un 30% de estos pacientes tendrán evidencia de cicatriz renal en el futuro.

Su importancia reside en que se trata de uno de los factores más importantes que se asocian a cicatrices renales y que éstas, a su vez, pueden producir a largo plazo insuficiencia renal crónica (hasta el 7-9% de los pacientes dializados y trasplantados en Reino Unido)¹, hipertensión arterial y complicaciones en el embarazo como ITU sintomáticas, hipertensión y pre-eclampsia².

No obstante, aunque es una patología conocida desde hace muchos años, todavía existe mucha controversia acerca de cómo ha de ser su manejo para evitar las complicaciones a largo plazo. Las conclusiones basadas en la evidencia a las que llega *The Swedish Medical Research Council*³ son las siguientes: 1) la combinación de RVU con ITU es peligrosa para el riñón; 2) es importante el grado de reflujo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo; 3) no está demostrado que el RVU que no se asocia a ITU sea perjudicial; 4) una ITU alta sin RVU demostrable puede causar daño renal, y 5) el daño renal bilateral conlleva más riesgo que el unilateral.

Aunque no se sabe cuál es exactamente el papel del RVU en el desarrollo de daño renal, es importante diagnosticar precozmente aquellos niños que lo padecen y así poder prevenir sus posibles complicaciones. Se ha observado que la prevalencia de RVU es mayor en: 1) niños con ITU sintomáticas; 2) familiares de primer grado de pacientes con RVU, y 3) niños con dilatación del tracto superior detectada intraútero.

Se ha visto también que la bacteriuria asintomática es factor de riesgo para la existencia de RVU, aunque no tratarla no aumenta el riesgo de cicatrices renales que es en definitiva lo que determina el pronóstico².

Aún quedan importantes cuestiones por resolver sobre el tema: ¿cuál es el verdadero papel del RVU en el desarrollo de daño renal?, ¿cuáles son los métodos diagnósticos adecuados? o ¿cómo tratar a estos pacientes? El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía existente, tarea sin duda necesaria para intentar dar respuesta a estos interrogantes.

Se realizó una búsqueda a través de Medline y Pubmed de los artículos publicados desde 1999 a 2004 en todos los idiomas. La estrategia de búsqueda, utilizando palabras clave en inglés fue la siguiente: 1) vesicoureteral reflux, pathology; 2) vesicoureteral reflux, diagnosis, and 3) vesicoureteral reflux, therapy. El resultado fueron 780 artículos de los cuales fueron seleccionados 12 en función de su título y resumen.

PAPEL DEL RVU EN EL DESARROLLO DE DAÑO RENAL

La observación de que algunos niños que desarrollan daño renal tras una ITU no tienen antecedentes de RVU llevó a Gordon y cols.⁴ a realizar un meta-análisis con el objetivo de ver si el RVU es un buen marcador de riesgo de desarrollar daño renal en niños que están ingresados por ITU. Seleccionan 12 estudios de los cuales 7 dan los resultados por número de niños afectados (537 niños) y otros 7 por número de riñones (1.062 riñones). En el primer grupo de estudios se observa un 34% de RVU, 59% de afectación renal medida por gammagrafía con ácido dimercaptosuccinil marcado con tecnecio 99 (DMSA-Tc⁹⁹), una razón de probabilidad positiva (RPP) para el RVU medido por cistouretrografía miccional (CUMS) de 1,96 y una razón de probabilidad negativa (RPN) de 0,71. Es decir, la presencia de RVU multiplica por 1,96 la posibilidad de tener daño renal, mientras que si no existe RVU esta probabilidad queda multiplicada por 0,71. Los resultados del segundo grupo de estudios son 31% RVU, DMSA-Tc⁹⁹ positiva 36%, RPP 2,34 y RPN 0,72. Si consideramos una RPP de 2,3 y una RPN de 0,7, y teniendo en cuenta que la prevalencia de afectación renal en esta población es de un

Correspondencia: Mercedes Vázquez Martul
Servicio de Nefrología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Avda. Menéndez Pelayo, 65
28009 Madrid
E-mail: mvazquez.hnjs@salud.madrid.org

60% aproximadamente, una CUMS positiva incrementarían el riesgo de DMSA-Tc⁹⁹ positiva en un 20%, mientras que si fuera negativa disminuiría la probabilidad de afectación renal únicamente un 8%.

Los autores concluyen que el RVU no es esencial en el desarrollo de daño renal en presencia de ITU y que, por tanto, la cistografía no es útil como método para excluir esta patología en estos niños.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar una ecografía renal tras el diagnóstico de ITU febril en niños menores de dos años, así como una CUMS tan pronto como sea posible para descartar RVU⁵. Las recomendaciones dadas por el grupo sueco son la realización de ecografía y CUMS tras el primer episodio de ITU febril en menores de dos años y, en mayores de dos años, ecografía en el momento del diagnóstico y gammagrafía a los seis meses³.

Hoberman y cols.⁶ se plantean si todos estos estudios de imagen cambian el tratamiento o mejoran el pronóstico en estos niños. Para ello realiza un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico que incluye 309 niños menores de 24 meses diagnosticados de ITU. Se realizan ecografía y gammagrafía (DMSA-Tc⁹⁹) en el momento del diagnóstico, CUMS al mes y de nuevo gammagrafía a los seis meses. Los resultados de la ecografía y CUMS al diagnóstico se recogen en la figura 1. En la gammagrafía inicial un 61% de los pacientes tenían pielonefritis, de los cuales un 15% tenían cicatrices a los seis meses. Aquéllos que no tenían inicialmente pielonefritis no desarrollaron cicatrices. Las cicatrices renales fueron más frecuentes en los pacientes con RVU que en los que no lo tenían (15% vs 6%, $p = 0,03$). Las conclusiones obtenidas fueron que, si bien la ecografía es de utilidad para valorar el tamaño, la forma y grandes alteraciones renales, tiene valor limitado en el diagnóstico de posibles complicaciones tras el primer episodio de ITU. La cistografía tendría importancia si se confirmara la utilidad de la profilaxis antibiótica para la prevención de nuevos episodios de infección urinaria, aspecto que en la actualidad todavía no está del todo aclarado. Dada la alta prevalencia de pielonefritis, las gammagrafías podrían obviarse debiéndose tratar todo episodio de ITU como si hubiera afectación renal, y vigilando muy estrechamente los episodios febriles sin foco.

En el año 2004 Hansson y cols.⁷ publican un estudio retrospectivo con 303 niños menores de dos años a los que realizan CUMS y DMSA en los tres meses siguientes al primer episodio de infección urinaria. Encuentran un 51% de niños con alteraciones en la gammagrafía y un 26% de niños con RVU. El grado de RVU se

correlaciona con la presencia de lesiones renales. Sin embargo, 7 niños de los 27 con RVU grado III tuvieron DMSA normal, 6 de ellos seguían teniendo la gammagrafía normal al año y a los dos años y uno desarrolló cicatrices renales bilaterales. En cinco el RVU se resolvió espontáneamente y en dos mejoró hasta grado I. Ninguno tuvo infecciones urinarias recurrentes.

A raíz de estos datos los autores cuestionan la necesidad de CUMS en el caso de niños con gammagrafía normal y sugieren el uso más selectivo de esta técnica para casos de pacientes con DMSA alterada, historia familiar de RVU, dilataciones del tracto urinario detectadas intraútero y pielonefritis recurrentes.

TRATAMIENTO

Los primeros estudios prospectivos aleatorizados realizados para evaluar la efectividad de los tratamientos médico y quirúrgico del RVU comienzan a realizarse en los años 70. *The Birmingham Reflux Study* recoge 161 niños de hasta 14 años con RVU grado III o II con cicatrices renales y evalúan las diferencias entre los dos grupos a los 2 y 5 años^{8,9}. *The Internacional Reflux Study in Children* es un estudio multicéntrico con 418 niños de hasta 10 años con RVU grado III o IV¹⁰. Ambos estudios concluyen que no existen diferencias significativas en el pronóstico a largo plazo del riñón ni en el desarrollo de hipertensión entre los dos grupos de tratamiento.

Más recientemente, en el año 2001, Smellie y cols.¹¹ publican los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con 52 niños de 1 a 12 años que tienen RVU grado III, IV y V bilateral, cicatrices renales bilaterales e ITU. Se les asigna un grupo de tratamiento médico o quirúrgico y se miden los cambios en el filtrado glomerular a los cuatro años, el crecimiento renal, la tensión arterial, el desarrollo de ITU o cicatrices renales. Los autores no encuentran diferencias en estos parámetros entre dos grupos de tratamiento.

Los resultados de estos tres trabajos son recogidos por Wheeler y cols.¹² en un meta-análisis que analiza los datos obtenidos de 8 ensayos clínicos aleatorizados correspondientes a 859 niños menores de 15 años. Siete de ellos comparan la efectividad del tratamiento antibiótico aislado con la combinación de cirugía tanto abierta como endoscópica asociada a antibióticos. El estudio restante es de 29 pacientes y compara el tratamiento antibiótico frente a ningún tratamiento. El objetivo es evaluar los beneficios y los daños de las distintas opciones terapéuticas y para ello tienen en cuenta la incidencia de ITU, el crecimiento y daño renal, la incidencia de hipertensión arterial y el filtrado glomerular. No encuentran diferencias significativas en el riesgo de padecer ITU al año, 2 años y 5 años entre

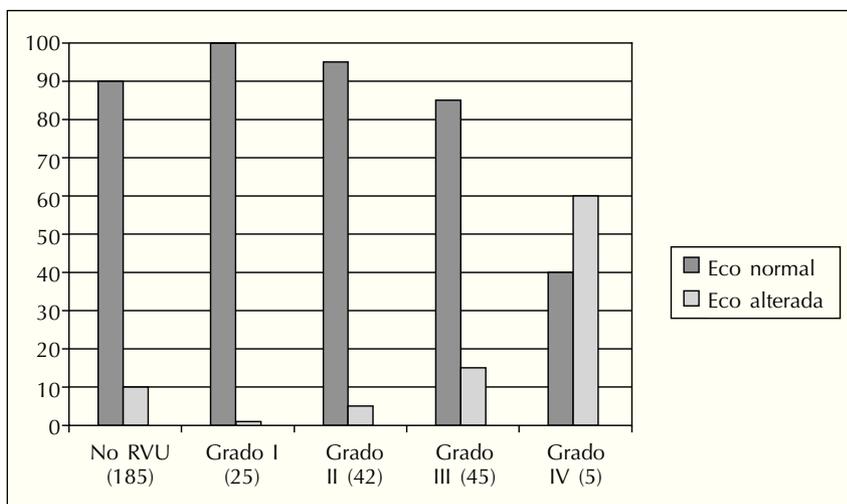


Fig. 1.—Hallazgos de la ecografía y CUMS.

el tratamiento combinado y el tratamiento médico con un riesgo relativo (RR) a los 2 años de 1,07 (0,55-2,09) y de 0,99 (0,79-1,26) a los 5 años con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El tratamiento combinado reduce en un 60% las ITU febriles a los 5 años con un RR 0,43 (0,27-0,70), pero no reduce el riesgo de daño renal a los 5 años con un RR 1,05 (0,85-1,29). Por tanto no puede decirse que el tratamiento combinado sea más efectivo que el tratamiento médico. Los autores añaden que aunque reduzca el número de ITU febriles a los 5 años, este hecho está lejos de tener relevancia clínica, puesto que suponiendo que este riesgo fuera del 20%, sería necesario operar a nueve niños para prevenir un episodio sin que se redujera el número de niños que desarrollarán ITU o daño renal.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Desde hace muchos años se viene utilizando la profilaxis antibiótica en pacientes con RVU con el objetivo de prevenir infecciones urinarias y el consiguiente riesgo de daño renal. Con el objetivo de evaluar la efectividad de esta actuación, Williams y cols.¹³ realizan un meta-análisis en el que recogen los resultados de los 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 463 niños que se han realizado desde 1966 a 1988 en relación con este tema.

Tres de estos estudios, con un total de 392 pacientes, estaban diseñados para evaluar la eficacia relativa del tratamiento largo de 2-6 meses frente al corto, 2 semanas, para prevenir nuevos episodios de ITU una vez el tratamiento había terminado. Tienen por tanto un objetivo primario distinto al que se pretende estudiar. Los dos restantes (n = 71) excluyen a niños con anomalías del tracto urinario, no incluyen menores de 2

años, y un 92% de los pacientes son niñas. De éstos, el de mayor número de sujetos (n = 53) concluye que la nitrofurantoina es efectiva para prevenir nuevas infecciones. No obstante tiene errores metodológicos como no tener grupo control con placebo, no definir los objetivos del estudio o no realizar el análisis por intención de tratar. Por último, tres ensayos no diferencian entre ITU sintomática y asintomática y ninguno de ellos evalúa la presencia de efectos secundarios.

Los autores concluyen que debido a estos errores metodológicos no se puede asegurar que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de antibióticos prevenga nuevos episodios de ITU.

RETIRADA DE LA PROFILAXIS

Otro problema que se plantea con frecuencia es cuánto tiempo mantener la profilaxis en los pacientes cuyo reflujo no se soluciona tras varios años de seguimiento. Cooper y cols.¹⁴ realizan un estudio retrospectivo en el que evalúan la evolución de 51 niños con RVU (grados I-IV) a los que se les habían suspendido los antibióticos. Se trata de niños con hábito miccional adecuado, sin evidencia de cicatrices ni hidronefrosis, con una dudosa historia de ITU (urocultivo recogido por bolsa) y con una edad suficiente como para poder verbalizar síntomas miccionales si los tuvieran. Son seguidos por medio de ecografías, cistografías y análisis de orina rutinarios. El tiempo medio de seguimiento fue de $8,5 \pm 3,7$ años. La edad media a la que se suspendió la profilaxis fue $8,6 \pm 2,3$ años. El 11,8% desarrolló ITU posteriormente (5 niñas y 1 niño). Ningún niño desarrolló cicatrices detectadas por ecografía tras la suspensión de los antibióticos.

Houston y cols.¹⁵ estudian retrospectivamente 196 niños que habían dejado la profilaxis. Fueron seguidos con cistografías y gammagrafías y clasificados según grado de RVU en el momento del diagnóstico y al suspender la profilaxis. La edad media de los pacientes a la que fue retirado el antibiótico fue de $5,98 \pm 2,82$. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de ITU de forma global y por grados de RVU entre el grupo con profilaxis y el grupo sin ella. Tampoco se demostraron diferencias en la aparición de nuevas cicatrices en los dos grupos. El grupo que al dejar los antibióticos tenía la DMSA normal desarrolló más cicatrices que el que ya las tenía ($p < 0,043$). Los autores de estos dos trabajos concluyen de forma similar diciendo que parece seguro suspender la profilaxis en grupos seleccionados de pacientes y siempre con estricta vigilancia ante la aparición de episodios febriles sin foco o sintomatología miccional.

A una conclusión parecida llegan Hellerstein y cols.¹⁶ en un estudio retrospectivo de 66 pacientes concluyen diciendo que los niños con RVU grado I-II y sin disfunción miccional no tienen mayor riesgo de infección urinaria si no siguen profilaxis antibiótica tras haber sido tratada su ITU de forma adecuada.

DISCUSIÓN

De siempre se ha considerado que el RVU era el principal factor de riesgo para desarrollar daño renal si se producía una infección urinaria. En los últimos años, los estudios realizados indican que si bien existe cierta relación entre RVU, ITU y daño renal a largo plazo, existen dudas acerca de que el RVU sea un factor de riesgo modificable; lo que es lo mismo, que eliminando el reflujo desaparezca el riesgo renal. Por el contrario, sí que puede decirse que las infecciones urinarias en pacientes menores de dos años, con o sin RVU, tienen una alta probabilidad de ser pielonefritis y por lo tanto de producir cicatrices y sus complicaciones. No siempre que se asocian nefropatía y reflujo hay que pensar en éste como causante de aquélla, ya que en los últimos años con el desarrollo de la ecografía prenatal se diagnostican cada vez más displasias e hipoplasias renales en niños que luego tendrán reflujo.

La segunda cuestión importante relacionada con este tema es la utilidad de las distintas técnicas de imagen para el diagnóstico. Para Hoberman la ecografía tiene un valor muy limitado y no proporciona información que cambie el manejo de la patología. Esto es cierto, pero también debemos considerar que se trata de una prueba inocua que no conlleva ningún riesgo para el paciente y con la que nos podemos

hacer una idea de la morfología renal y de las vías urinarias. Quizá no estaría indicada su repetición en el seguimiento, pero sí en el caso de que nunca haya sido realizada. Según este autor la cistografía sigue siendo la técnica de elección para detectar RVU y la gammagrafía en el momento del diagnóstico no es necesaria puesto que en un elevado número de casos nos informará de la existencia de pielonefritis. Por tanto podría obviarse y considerar que todos los niños menores de dos años con ITU tienen pielonefritis y actuar como tal. Por el contrario Hansson opina que la gammagrafía podría reemplazar a la cistografía y utilizar ésta de forma más selectiva para casos de alteraciones en la gammagrafía, historia familiar de RVU, dilataciones del tracto urinario prenatales o pielonefritis recurrentes. No obstante, debido al carácter retrospectivo del estudio habría que tomar esto con precaución y esperar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados.

Con respecto al tratamiento, teniendo en cuenta todos los estudios revisados, no puede decirse que la combinación de cirugía y antibióticos sea superior al antibiótico sólo. La única diferencia que se encontró en el estudio de Smellie fue un menor riesgo de padecer infecciones febriles a los cinco años a favor del tratamiento combinado, sin que ello implicara una disminución en el riesgo de daño renal, y por tanto sin relevancia clínica. Estos estudios demuestran que la cirugía aporta poco al tratamiento médico, pero son necesarios estudios que evalúen los tratamientos médico y quirúrgico por separado, y éstos frente a ningún tratamiento. Resulta sorprendente las conclusiones a las que llega Williams en el meta-análisis que intenta evaluar la efectividad de la profilaxis antibiótica diciendo que, aunque por separado los estudios existentes indican que sí que es efectivo, los graves errores metodológicos que tienen hacen que tengamos que tomar esas conclusiones con mucha precaución.

Si asumimos su eficacia, los trabajos existentes señalan que parece seguro suspender la profilaxis antibiótica en niños con RVU de bajo grado (I-II) y de bajo riesgo, es decir niños mayores con hábito miccional adecuado y sin graves alteraciones morfológicas. En caso de grados mayores parecería prudente dejar un tiempo el tratamiento en espera de que mejore el reflujo y así poder suspenderlo con mayor seguridad.

CONCLUSIÓN

Podemos decir que aunque RVU e ITU son patologías conocidas desde hace tiempo y frecuentes en nuestra población, en la actualidad no existen datos

suficientes que nos permitan asegurar cuál es la mejor forma de actuar con los niños que presentan por primera vez una infección urinaria y cómo tratar a aquéllos que tienen reflujo. No seremos originales diciendo que son necesarios estudios prospectivos bien planificados para avanzar en el conocimiento que nos permita contestar a las preguntas planteadas en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansel D, Feest T: The Second Annual Report of the UK Renal Registry, Bristol, The Renal Association, 1-123, 1999.
2. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B: Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl* 431: 22-30, 1999.
3. 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. *Acta Paediatr Suppl* 431: 87-9, 1999.
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* 14: 739-44, 2003.
5. American Academy of Pediatrics: The Diagnosis, Treatment and Evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103: 843-52, 1999.
6. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER: Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 348: 195-202, 2003.
7. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U: Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrogram for infants with urinary tract infection. *J Urol* 172: 1071-74, 2004.
8. Birmingham Reflux Study Group: A prospective trial of operative versus non operative treatment of severe vesico-ureteric reflux: 2 years' observation in 96 children. *Contr Nephrol* 39: 169-85, 1984.
9. Birmingham Reflux Study Group: A prospective trial of operative versus non operative treatment of severe vesico-ureteric reflux: five years' observation in 96 children. *Br Med J* 295: 237-41, 1987.
10. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *Pediatrics* 67: 392-400, 1981.
11. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS: Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 357: 1329-33, 2001.
12. 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* 88: 688-94, 2003.
13. Williams G, Lee A, Craig J: Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Paediatr* 138: 868-74.
14. Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, Canning DA: The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 163: 269-73, 2000.
15. Houston R, Chen JJ, Pugach J, Nacer S, Steinhardt GF: Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 166: 1465-69, 2001.
16. Hellerstein S, Nickell E: Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 17: 506-10, 2002.