

Natalia Álvarez García

# Efectividad del tratamiento secuencial del reflujo vesicoureteral primario en niños

Departamento  
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es  
Gracia Romero, Jesús

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL DEL REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO EN NIÑOS

Autor

Natalia Álvarez García

Director/es

Gracia Romero, Jesús

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016





**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTIVIDAD DEL  
TRATAMIENTO SECUENCIAL  
DEL REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO  
EN NIÑOS**

**NATALIA ÁLVAREZ GARCÍA**

**2016**





# UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA FACULTAD DE MEDICINA

## **EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL DEL REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO EN NIÑOS:**

Memoria presentada por la licenciada Natalia Álvarez García  
para optar al grado de Doctor en Medicina por la  
Universidad de Zaragoza  
Director de la tesis:  
D, Jesús Gracia Romero  
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

2016



## Agradecimientos

- Al **Dr. D. Jesús Gracia Romero**, por haberme motivado, apoyado y ayudado desde el primer día en que decidí volcar mi dedicación en la Cirugía Pediátrica
- Al **Dr. D. Jesús Garagorri Otero**, por su inestimable ayuda y disponibilidad como tutor de esta tesis doctoral
- A los **Médicos Adjuntos del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet**, por los que siento un profundo respeto y afecto, por su apoyo, amistad y estímulo durante mis años de formación
- A mis **Residentes pequeños y mayores**, por su amistad, sus enseñanzas y su apoyo incondicional
- Al **Dr. D. Jorge Hernando Cubero**, por su apoyo personal y profesional constantes.



***A mi madre y mis abuelos***







# Índice



## **Introducción ..... 18**

### **ANÁLISIS DE OBJETIVOS Y ESTRUCTURA DE LA TESIS ..... 20**

### **MARCO TEÓRICO ACTUAL ..... 26**

#### Reflujo vesicoureteral primario: generalidades ..... 26

##### Epidemiología ..... 26

##### Etiología

##### – Embriogénesis de la unión ureterovesical ..... 28

##### – Bases genéticas del RVU primario ..... 31

#### Patogénesis del daño renal por RVU ..... 35

#### Factores pronósticos ..... 37

#### Diagnóstico ..... 43

##### – Diagnóstico y clasificación del RVU ..... 43

##### – Diagnóstico del daño renal por RVU ..... 45

#### Reflujo vesicoureteral primario: Tratamiento ..... 48

##### El tratamiento conservador ..... 48

##### – Medidas higiénicas ..... 49

##### – Tratamiento de la disfunción vesical ..... 50

##### – Profilaxis antibiótica ..... 51

##### El tratamiento quirúrgico ..... 58

##### – Técnicas de cirugía abierta ..... 58

##### – Tratamiento endoscópico ..... 61

#### Ventajas de la cirugía abierta frente al tratamiento conservador ..... 65

#### Modificar la pauta terapéutica: cuando y como ..... 67

## **Pacientes y Métodos ..... 72**

### **PACIENTES ..... 74**

#### Ámbito ..... 74

#### Diseño del estudio ..... 74

#### Selección de pacientes ..... 74

#### Evaluación clínica de los pacientes ..... 75

#### Selección de pacientes ..... 75

<b>MÉTODOS .....</b>	<b>76</b>
Análisis de datos y método estadístico .....	76
<b>Resultados .....</b>	<b>80</b>
<b>I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GLOBAL.....</b>	<b>82</b>
<b>II. ANÁLISIS INFERENCIAL .....</b>	<b>88</b>
II.1. Análisis según sexo .....	88
II.2 Perfil del paciente tratado mediante terapia secuencial .....	90
II.3 Resultados de la terapia secuencial en términos de deterioro de la función renal.....	96
II.4 Factores de riesgo de empeoramiento de la función renal en pacientes con terapia secuencial.....	100
II.5 Factores de riesgo de empeoramiento de las cicatrices en pacientes con terapia secuencial .....	104
II.6. Relación entre la pérdida de función renal y el empeoramiento de las cicatrices renales .....	108
II.7 Factores de riesgo de cirugía anti-RVU, en pacientes con terapia secuencial .....	112
II.8 Relación entre empeoramiento de las cicatrices renales función renal y cirugía con pacientes en terapia secuencial y número de episodios de ITU tras el diagnóstico .....	114
II.9 Análisis de factores de mal pronóstico para los pacientes con terapia secuencial y motivo de diagnóstico ITU .....	118
II.10 Análisis de factores de mal pronóstico para los pacientes en terapia secuencial y diagnóstico prenatal .....	124

<b>III. BENEFICIOS DE IMPLANTACIÓN DE LA GUÍA CLÍNICA .....</b>	<b>126</b>
III.1 Análisis por grupos casos/control .....	126
III.2 Análisis del perfil de paciente en terapia secuencial antes y después de la implantación de la Guía Clínica .....	130
<b>Discusión .....</b>	<b>136</b>
<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO:</b> Discusión de los resultados y comparación con la literatura actual .....	<b>139</b>
<b>ANÁLISIS INFERENCIAL:</b> Discusión de los resultados y comparación con la literatura actual .....	<b>141</b>
El sexo como factor pronóstico .....	141
El perfil del paciente tratado mediante terapia secuencial .....	142
Resultados a largo plazo de los pacientes tratados mediante terapia secuencial: Evaluación de la función renal y las cicatrices renales .....	144
Factores pronósticos de empeoramiento de la función renal y de las cicatrices renales en pacientes con terapia secuencial .....	146
Factores de riesgo de ITU febril recurrente .....	148
<b>BENEFICIOS DE IMPLEMENTACIÓN DE LA GUIA CLINICA .....</b>	<b>151</b>
<b>PERSPECTIVAS DE FUTURO .....</b>	<b>154</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>157</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>164</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>192</b>







# Introducción



# ANÁLISIS DE OBJETIVOS Y ESTRUCTURA DE LA TESIS

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<sup>1</sup>

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 puede realizarse desde 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 infección del tracto urinario (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<sup>1</sup>.

El RVU puede incrementar el riesgo de padecer infecciones urinarias y, si son febriles, de producir daño renal permanente secundario<sup>2</sup>. A mayor grado de RVU, mayor riesgo de aparición de daño renal y mayor extensión del mismo<sup>3</sup>. El daño renal bilateral se asocia con un riesgo importante de secuelas a largo plazo, como hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal, que puede desembocar en insuficiencia renal terminal (IRT)<sup>4</sup>. 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<sup>5</sup>.

Por ello, el objetivo primordial del tratamiento del RVU es prevenir la lesión renal o evitar su progresión.

La gran mayoría de los estudios cuentan con un número escaso de pacientes, grupos heterogéneos, baja calidad metodológica con dificultad para la aleatorización,

falta de seguimiento a largo plazo o contienen sesgos de publicación entre otros problemas<sup>6</sup>.

Por tanto, no hay evidencia de cual es el tratamiento óptimo del RVU primario para prevenir la lesión renal significativa y progresiva<sup>7</sup>. De hecho, en la actualidad existe una amplia variabilidad entre los diversos protocolos de actuación en los distintos centros de asistencia a este tipo de pacientes.

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.

En 2008, surge la primera Guía Clínica de RVU primario en niños, desarrollada a través del proyecto Guía Salud, en la que se asientan las bases para el tratamiento del RVU basado en la evidencia científica<sup>6</sup>.

La Guía Clínica promueve un manejo secuencial de los pacientes con RVU, basándose en los estudios que evalúan la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas, 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<sup>6</sup>.

Actualmente no existe ningún ensayo clínico que haya comparado dos estrategias diferentes de tratamiento secuencial en pacientes con RVU que permitan concluir de manera sólida cual es el abordaje de elección. A pesar de que la mayoría de las guías y consensos defiende el tratamiento conservador como terapia de elección y la modificación del mismo en función de la aparición de ITU febril recurrente o factores de riesgo tales como la lesión renal o RVU dilatado<sup>7</sup>, todavía existen profesionales que indican el tratamiento quirúrgico como tratamiento inicial del RVU primario<sup>6</sup>.

Por otra parte, existe una alta evidencia de que la corrección quirúrgica no supone ninguna ventaja con respecto a la protección de la función renal a largo

plazo, analizado como formación de nuevas cicatrices renales, progresión de las mismas, aparición de HTA o progresión a insuficiencia renal<sup>8</sup>.

Dada la falta de estudios mencionada anteriormente en los que se comparen distintas estrategias terapéuticas con el tratamiento secuencial, se decide realizar la comparación de nuestros pacientes con aquellos que fueron diagnosticados y tratados previamente al desarrollo de la primera Guía Clínica para el manejo de esta enfermedad, con el objetivo de evaluar el verdadero impacto de la aplicación de las recomendaciones de la Guía Clínica y realizar la primera comparación existente entre un grupo de pacientes tratados bajo una estrategia de abordaje secuencial, y un grupo de controles – históricos- en los que el tratamiento no se basaba en el abordaje secuencial que defiende la evidencia científica actual, sino en la experiencia personal y en ocasiones, en la cirugía como opción de tratamiento inicial del RVU.

En base a lo anterior planteamos las siguientes hipótesis:

- ¿El tratamiento secuencial es una estrategia terapéutica efectiva y segura para tratar el RVU en todos los pacientes?
- ¿Existen factores pronósticos que permitan prever la evolución de pacientes tratados mediante terapia secuencial, y, por ende, la necesidad de progresión en la secuencia terapéutica?
- ¿La aplicación de las recomendaciones de la Guía Clínica ha supuesto un menor número de procedimientos invasivos innecesarios con respecto a los pacientes tratados previamente?

En relación a las hipótesis descritas nos planteamos los siguientes objetivos:

Como objetivo principal:

1. Estudiar la evolución de los pacientes sometidos a terapia secuencial en términos de aparición o progresión de cicatrices renales y el empeoramiento de la función renal diferencial.

Como objetivos secundarios:

1. Analizar los hallazgos epidemiológicos de nuestra muestra y compararlos con la literatura actual.

2. Estudiar los factores pronósticos que pueden determinar la evolución desfavorable en pacientes con RVU primario tratados mediante terapia secuencial.
3. Analizar la actitud terapéutica en los pacientes diagnosticados antes y después de la implementación de la Guía Clínica y determinar en qué medida se ha modificado la actitud terapéutica así como los beneficios derivados de ésta.

En respuesta a estos objetivos, el trabajo se ha diseñado y dividido en dos partes.

Para el desarrollo del objetivo principal y de los dos primeros objetivos secundarios se ha realizado un diseño prospectivo de una cohorte de pacientes basada en la selección de niños menores de 15 años diagnosticados y tratados en nuestro hospital desde el 1 de Enero de 2008, momento en el que se comienza a aplicar la terapia secuencial, los cuales han sido seguidos de manera prospectiva.

Para llevar a cabo el análisis del tercer objetivo secundario, se ha realizado un estudio de casos y controles donde los casos se componen de la cohorte anteriormente mencionada, realizándose un grupo de controles históricos que se compone de los pacientes diagnosticados de RVU primario y tratados en nuestro hospital previamente a la implementación del tratamiento secuencial, es decir, con fecha anterior al 1 de Enero de 2008. .

Todos los pacientes, tanto casos como controles, han sido diagnosticados de RVU primario excluyéndose todos aquellos con malformaciones urológicas asociadas. El tratamiento y seguimiento de estos pacientes ha sido llevado a cabo por las mismas Unidades de Nefrología y Urología Pediátricas.

La estructura de la presente tesis consta en primer lugar de una revisión bibliográfica que permite exponer el estado de conocimiento actual sobre el RVU y sus opciones terapéuticas en el apartado Introducción

A continuación, en el apartado de Pacientes y métodos, exponemos los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, el esquema de tratamiento secuencial utilizado en los casos así como las distintas opciones terapéuticas en los controles históricos, los materiales empleados, las variables recogidas en nuestro estudio y el

método estadístico utilizado para el análisis de cada uno de los objetivos.

En la sección Resultados, se presentan los datos derivados del análisis descriptivo e inferencial.

En el apartado Discusión, contrastaremos nuestros resultados con los obtenidos en la revisión bibliográfica, y trataremos de dar respuesta a las preguntas que planteamos en los objetivos para, finalmente, en el apartado Conclusiones comunicar las obtenidas de la presenta tesis doctoral.

Por último, en el apartado Bibliografía se recopilan las referencias bibliográficas citadas a lo largo del texto y en Anexos la información complementaria.



# MARCO TEÓRICO ACTUAL

## REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO: GENERALIDADES

### EPIDEMIOLOGÍA

Tradicionalmente, se ha considerado que la prevalencia de RVU en la población pediátrica oscila entre el 0.4% y el 1.8%<sup>9</sup>. Sin embargo, los datos arrojados por Bailey<sup>9</sup> en este primer trabajo carecen de exhaustividad al estar basados en estudios previos (1950-1970) en los que no se especifica que criterios se utilizaron para el diagnóstico de RVU.

En el año 2000, Sargent<sup>10</sup> lleva a cabo una revisión sistemática sobre 250 artículos para determinar la incidencia de RVU en pacientes pediátricos sometidos a una cistografía por sospecha de RVU. Los datos epidemiológicos del estudio indican una prevalencia mayor a lo estimado previamente puesto que muchos de los casos permanecen asintomáticos. El 31.1% de los pacientes con infección urinaria presentaron RVU (95%, IC: 29.9-32.8). Sin embargo, en pacientes asintomáticos la prevalencia fue del 17.2% (IC: 14.4-20.1).

En 2010, a través del proyecto UDA (Urologic Disease of America), el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades digestivas y renales (NIDDK) publicó la incidencia de, entre otras, la enfermedad de RVU. Atendiendo a los datos de asistencia sanitaria, en el 32 por 100,00 de las visitas médicas realizadas cada año se diagnosticó un niño de RVU primario. Este estudio consideró que la incidencia global estimada de RVU en población pediátrica era del 10%, si bien ésta variaba en función de la forma de presentación. En niños con hidronefrosis prenatal la presencia de RVU se estima en el 37% mientras que esta proporción se eleva en pacientes con ITUs (40-70%) y disminuye en niños asintomáticos sin antecedentes prenatales (17.2%)<sup>11</sup>.

## PREVALENCIA DEL REFLUJO EN RELACIÓN CON LA RAZA, EL SEXO Y LA EDAD

El RVU es más frecuente en los niños de raza blanca. Mientras en Europa y en Estados Unidos la incidencia es similar, su incidencia en la raza negra, tras un episodio de ITU, es 10-20 veces menor<sup>10</sup> y de menor grado<sup>12</sup> que en la raza blanca. En los casos de RVU detectado gracias al diagnóstico prenatal de hidronefrosis, la incidencia en la raza negra es prácticamente nula, mientras que en la raza blanca la incidencia oscila entre un 10% y un 38%<sup>13</sup>. No se conoce si estas diferencias se mantienen en los niños sanos sin ITU y sin hidronefrosis prenatal. En un estudio reciente realizado en población hispana, la incidencia era similar a la de raza blanca<sup>14</sup>.

No hay acuerdo en la literatura respecto a la prevalencia del RVU en función del sexo. Ello se debe a que no existen estudios que hayan abordado el problema teniendo en cuenta que, después del primer año de vida, la prevalencia de la ITU es más alta en el sexo femenino. Como consecuencia, el RVU se diagnostica mucho más frecuentemente en las niñas que en los niños. Sin embargo, entre todos los pacientes con ITU, los niños tienen más probabilidad de tener RVU que las niñas, con una relación hombre:mujer de 2:1<sup>10</sup>.

La prevalencia del RVU es mayor cuanto menor es el niño, y se resuelve de forma espontánea a lo largo del crecimiento a razón de 10%-15% por año. Aunque depende del grado, la mayoría de los reflujos ceden entre los cinco y ocho años de edad. Ello se debe a la maduración del mecanismo valvular de la unión ureterovesical entre otros factores<sup>5</sup>.

En la raza negra, en la que, como hemos mencionado, la prevalencia es muy baja, no se producen cambios en cuanto a la misma durante los primeros 10 años de vida. A partir de esta edad desaparecen las diferencias de prevalencia entre la raza blanca y la negra<sup>15</sup>.

## ETIOLOGÍA

### DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LA UNIÓN VESICoureTERAL.

El desarrollo embriológico comienza con la formación de la yema uretral, como un crecimiento del conducto mesonéfrico o de Wolff el día 37 de edad gestacional<sup>16</sup>. Las señales entre el brote uretral y el mesénquima metanéfrico resultan en el crecimiento de dicho brote en el uréter, el sistema colector y posteriormente la organización del mesénquima metanéfrico para dar lugar al riñón. Una vez formado el uréter y el sistema colector, se produce la apoptosis del mesénquima mesonéfrico existente entre la yema uretral y el seno urogenital. El desarrollo del uréter distal es el paso final que dará lugar a la inserción del mismo en la pared vesical y a la formación del mecanismo antirreflujo fisiológico.

La unión ureterovesical funciona como un sistema valvular que se cierra durante la micción o cuando la vejiga urinaria se contrae, al mismo tiempo que la unión está preparada estructural y funcionalmente para facilitar el paso de orina del uréter a la vejiga de forma intermitente. Se habla así de un mecanismo esfinteriano funcional<sup>17</sup> si bien histológicamente no puede determinarse como tal. Este mecanismo se considera análogo al de la unión rectosigmoidea<sup>18</sup>.

En un inicio se atribuyó la capacidad antirreflujo a la contracción del músculo ureteral<sup>19</sup>. Sin embargo, Tanagho et al<sup>20</sup> atribuyeron esta capacidad esfinteriana al músculo superficial del trígono vesical. Esta teoría fue puesta en duda por Hannan et al.<sup>21</sup> quienes realizaron la sección del trígono vesical hasta el plano mucoso en modelos animales encontrando reflujo sólo en uno de los especímenes.

El momento en el que se produce la diferenciación del músculo liso en el uréter distal no es todavía conocido. Entre la 8 y la 12 semanas de edad gestacional, tiene lugar el periodo mesenquimal. En esta fase la pared del conducto metanéfrico, prevesical e intravesical, está compuesto exclusivamente de mesénquima indiferenciado. Entre la 13ª y la 20ª semanas de gestación, tiene lugar el segundo periodo durante el cual comienza la diferenciación celular<sup>22</sup>.

La mayoría de los pacientes con RVU presentan un acortamiento del trayecto submucoso del uréter distal debido a una inserción ectópica congénita del meato uretral<sup>23</sup>. No solo el lugar de inserción del uréter requiere de un equilibrio muy preciso para lograr una longitud y un ángulo que confieran un sistema antirreflujo eficaz, sino que el crecimiento del uréter proximal en el mesénquima metanéfrico determina el grado de displasia renal si este crecimiento no se produce en el lugar en el que el metanefros es capaz de diferenciarse a parénquima renal funcional<sup>24</sup>. Si además, la porción proximal de la yema ureteral es bífida, este fenómeno dará lugar a duplicidades pieloureterales o piélicas<sup>25</sup>. A pesar de haberse descrito como el componente fundamental que determina la aparición de reflujo vesicoureteral, sigue existiendo una falta de conocimiento con respecto a las bases biológicas que determinan la eficacia de este mecanismo.

Numerosos autores han centrado sus investigaciones en la longitud del trayecto submucoso del uréter distal. En 1959, Paquin<sup>26</sup> determinó la longitud del segmento submucoso en niños entre 1 y 3 años en 7 mm. Posteriormente Hutch<sup>27</sup> estimó que en neonatos la longitud era menor, de 5mm. Cussen dio un paso más allá y comprobó en 1967 que la longitud submucosa variaba a lo largo de la gestación. Entre las 20 y las 30 semanas, la longitud era de 1-3mm para el segmento submucoso y 1-2mm para el segmento intramuscular. Avanzada la gestación, entre las 30 y las 40 semanas, este segmento alcanzaba los 4mm<sup>28</sup>. Oswald et al analizó las medidas del uréter en embriones entre 9 y 12 semanas, momento en el cual la longitud oscilaba  $217.7 \mu\text{m} (\pm 191.01 \mu\text{m})$ <sup>29</sup>.

No solo la longitud se considera determinante en la eficacia del mecanismo antirreflujo, sino que el diámetro también interfiere en dicha función. El ratio estimado en niños de 1 a 3 años es de 5:1<sup>26</sup>, observándose una relación 1.4:1 en niños con RVU<sup>20</sup>. Posteriormente, Oswald et al. encontraron valores algo inferiores en pacientes sin reflujo vesicoureteral con un ratio de 2.23:1<sup>29</sup>.

Esta proporción también varía con el crecimiento; en la semana 11 de gestación se observa un ratio 0.69:1 mientras que en el segundo trimestre de gestación la relación desciende a 1.23:1. Este fenómeno puede justificar una mayor prevalencia de RVU en recién nacidos y fetos y, por otra parte, la tendencia a la resolución espontánea en estos pacientes con una mayor probabilidad que en el diagnóstico de RVU en el niño más mayor<sup>30-32</sup>.

De cualquier modo, la proporción clásica 5:1 sigue siendo el standard en la cirugía del reimplante ureteral, a pesar de que se ha demostrado que no reproduce la estructura fisiológica y ratios inferiores podrían ser suficientes para impedir el reflujo. Ya en 1969, Lyon et al. sugirieron que el ratio entre diámetro y longitud del túnel submucoso no era tan importante como el neoorificio ureteral creado para lograr la competencia de la unión ureterovesical<sup>33</sup>. Recientemente Villanueva et al. han desarrollado un modelo de simulación en el que han observado que diámetros ureterales mayores podrían ser más fácilmente colapsables y por tanto destacan este factor como principal en la eficacia del mecanismo antirreflujo frente a la clásica longitud del túnel submucoso.

No solo la longitud y el diámetro del uréter distal se ha considerado responsable de la ineficacia del sistema antirreflujo. Oswald et al investigó la influencia del componente estromal en el desarrollo del músculo ureteral intravesical. Alteraciones en el microambiente de la matriz extracelular, la cual se considera biológicamente activa, puede alterar la composición de proteoglicanos y glucosaminoglucanos e inducir procesos de hidrólisis mediante activación de proteasas que conduzcan en última instancia a la alteración de la innervación de este segmento distal - se ha objetivado una marcada reducción en la expresión de S-100 de las fibras nerviosas en pacientes con RVU frente a controles sanos – así como durante el proceso de diferenciación del músculo liso en el uréter distal definitivo. Se ha detectado disminución de expresión de actina, miosina y desmina en el músculo liso de uniones ureterovesicales reflucentes observándose atrofia y degeneración muscular así como a una distribución anómala de las fibras musculares y alteraciones en los niveles de colágeno de la matriz extracelular. Si la proporción de fibras musculares y colágeno es de 1:0.3, en los pacientes con reflujo vesicoureteral esta proporción alcanza cifras de 1:3<sup>29</sup>. También se ha observado la sobre expresión de macrófagos CD68+ y un aumento en la síntesis de MMP1, indicadores de un exceso de remodelación de la matriz extracelular. Este incremento en la actividad colagenolítica puede ser el responsable de las alteraciones en el equilibrio de la producción de colágeno. Nace así una nueva diana de investigación sobre la familia MMP que mediante su actividad proteasa podría estar involucrada de la maduración del sistema antirreflujo. Actualmente estos hallazgos han dado lugar a la teoría de que la resolución espontánea del RVU con la edad puede estar

en relación con la regulación de la actividad de remodelación de la matriz extracelular que también se alcanza con la edad<sup>22</sup>.

Paradójicamente, no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el grado de atrofia y degeneración muscular y el grado de reflujo vesicoureteral<sup>29</sup>.

## **FACTORES GENÉTICOS INVOLUCRADOS EN EL RVU PRIMARIO**

La prevalencia de RVU es mayor en niños con familiares de primer grado con antecedentes de reflujo primario<sup>35-37</sup>.

Actualmente las bases genéticas del RVU continúan siendo inciertas y se considera que existe un patrón de herencia dominante en la mayoría de los individuos.

Han sido identificadas mutaciones recesivas<sup>38</sup> así como herencia ligada al X en algunos casos familiares<sup>39,40</sup>.

Estudios moleculares realizados en familias han identificado hasta 12 locus genómicos probablemente asociados al RVU (1p13, 3p12, 6p21, 10q26, etc.) sin que en ningún caso se haya podido demostrar con certeza dicha asociación<sup>41</sup>.

Otros estudios han identificado una delección en 13q en varios niños afectados de RVU y consideran que las anomalías congénitas del tracto urinario y del riñón, como el RVU y la NR, están asociadas a los locus 13q12-22 y 13q33-34, que incluyen 33 genes<sup>42</sup>.

En 2007, van Eeder et al. estudiaron en cuatro familias holandesas la posible participación, en el origen del RVU primario no sindrómico, de doce genes considerados como candidatos por estar relacionados indirectamente con un origen anómalo de la yema ureteral o con la aparición de un reflujo sindrómico o con la aparición de anomalías del tracto urinario en modelos experimentales (GDNF, RET, SLIT2, SPRY1, PAX2, AGTR2, HLADRB1, UPK1A, VPK1B, UPK2, UPK3A, UPK3B) y algunos locus (1p13 y 20p13). Los autores no pudieron encontrar relación entre estos genes y locus y el RVU primario<sup>43</sup>.

Posteriormente, en 2012, el mismo autor analizó la probable asociación de 44 genes candidatos involucrados en el desarrollo de la yema ureteral en una cohorte de 207 niños con RVU y 554 niños normales como control. No encontraron una evidencia concluyente de la asociación de variantes comunes en estos genes en pacientes con RVU primario o esencial<sup>44</sup>.

Por otro lado, es posible que algunas variaciones genéticas influyan en la inflamación renal y en la generación de la fibrosis intersticial que se produce después de un cuadro de pielonefritis aguda. Algunos estudios en 2002 orientaban a que el genotipo DD del polimorfismo del gen codificador de la enzima convertidora de la angiotensina se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales en lactantes con RVU y PNA<sup>45</sup>.

En un metanálisis de 2012 se analizaron 10 estudios, con un total de 757 casos de RVU y 1066 controles, con el objetivo de buscar si existía una asociación entre polimorfismos del gen de la enzima convertidora de la angiotensina y el riesgo de presentar RVU, progresión del mismo o presencia de daño renal. No se encontró ninguna relación entre polimorfismos D en un alelo de tener riesgo de RVU, con respecto a los sujetos controles: OR 1,06 (IC95%: 0,83 a 1,36). Tampoco hubo diferencias con respecto a homocigotos DD: OR 1,2 (IC95%: 0,9 a 1,5). Tampoco encontraron diferencias en la progresión del RVU y el daño renal. Sólo se encontró una diferencia significativa en niños turcos en los que se hayó una susceptibilidad de riesgo para RVU y daño renal asociado para polimorfismos de la enzima convertidora de la angiotensina en DD y D en un alelo<sup>46</sup>.

A pesar de que el trabajo con modelos animales ha permitido identificar de forma concisa los genes involucrados en el crecimiento de la yema uretral, el desarrollo ureteral y el consiguiente desarrollo del tracto urinario y el parénquima renal<sup>47-53</sup>, actualmente no se ha aislado ninguna mutación responsable de la mayoría de los casos<sup>48</sup>.

Ichikawa et al. acuñaron en 2002 el término CAKUT<sup>47</sup> bajo el cual agruparon las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract), puesto que en muchos individuos este tipo de malformaciones coexisten al estar los genes encargados del desarrollo embriológico involucrados en la formación del sistema urinario colector así como del parénquima

renal. Por otra parte, existen mutaciones asociadas a genes que actúan en estadios tardíos del desarrollo fetal, dando lugar a displasias del parénquima renal sin anomalías de la unión vesicoureteral asociadas<sup>50,54-56</sup>.

En el caso del RVU primario no sindrómico, son pocas las mutaciones concretas que han sido descritas y la mayoría de estos pacientes presenta otras anomalías renoureterales: *PAX2*<sup>57</sup>, *UPK3A* al<sup>58,59</sup>, *UPK2* al<sup>58</sup>, *HNF1B*(*TCF2*)al.<sup>60</sup>, *ROBO2* al<sup>61,62</sup>, *SIX2* al.<sup>63</sup>, *BMP4*<sup>63</sup>, *SOX17*<sup>64</sup> y *TNXB* al<sup>65</sup>.

Algunos de estos genes están involucrados asimismo en el desarrollo de otros órganos. En estos casos, la aparición de anomalías tipo CAKUT aparecen en el contexto de síndromes . Por ejemplo, alteraciones en el gen *PAX2*, involucrado también en el desarrollo del ojo, puede dar lugar a Síndrome Coloboma Renal<sup>66</sup>. El gen *HNF1B* regula la formación del hígado, el páncreas y los órganos genitales. Los pacientes con nefropatía y mutaciones en dicho gen suelen presentar afectación de estos órganos<sup>67</sup>.

El gen *ROBO2* también se ha relacionado con el desarrollo del sistema axonal<sup>68</sup> y cardiovascular<sup>69</sup>. La alteración en el gen *BMP4* puede generar alteraciones en el desarrollo ocular, pituitario, malformaciones cerebrales y anomalías digitales<sup>70</sup>.

Por otra parte, existen genes involucrados en el desarrollo del tracto urinario que no están relacionadas con la aparición del RVU primario.

El gen *RET* involucrado en el desarrollo de la Enfermedad de Hirschsprung<sup>71</sup>, Síndrome Neuroendocrino Múltiple tipo 2 (*MEN 2*)<sup>72</sup> y el carcinoma medular de tiroides<sup>46</sup> fue relacionado por Yang et al<sup>73</sup> como uno de los posibles causantes de RVU primario. Sin embargo esta relación no fue corroborada posteriormente por Darlow<sup>74</sup>.

El desarrollo de la biología molecular ha permitido que se pusiera de manifiesto la importancia de mutaciones en los factores de crecimiento involucrados en el desarrollo de la yema ureteral en el interior del mesodermo metanéfrico. Se han identificado la delección *Fgfr2* en los tejidos del estroma metanéfrico como responsable por sí mismo de la inducción

del crecimiento anómalo de la yema ureteral y el desarrollo de RVU primario, así como la aparición de duplicidades o hipoplasia renal<sup>75</sup>. Sin embargo, también se ha observado que mutaciones en la expresión de *Fgfr2* desencadenan a su vez alteraciones en la expresión del factor de crecimiento Bmp4 de hasta el 40% en el RNA en modelos animales <sup>75,76</sup>. De este modo, el complejo FGF, sus receptores y ligandos, parecen ser un punto clave en el desarrollo de RVU primario que está dando lugar a líneas de investigación con este propósito.

## PATOGÉNESIS DEL DAÑO RENAL POR REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO

Bailey introdujo en 1973 el término Nefropatía por reflujo (*NR*) para referirse a la presencia de cicatrices en el parénquima renal asociadas con ITU y RVU, marcando la diferencia de esta entidad con el resto de las pielonefritis crónicas y enfatizando que el RVU es un factor importante en la patogénesis de estas lesiones<sup>77</sup>.

Desde entonces, este término sigue siendo utilizado, aunque en la actualidad engloba tanto las cicatrices secundarias a episodios de ITU<sup>78,79</sup> 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<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista histológico, el daño renal por RVU se caracteriza por fibrosis tubulointersticial, presencia de infiltrado inflamatorio en el intersticio, dilatación, atrofia parenquimatosa y deterioro gradual de la función renal<sup>80</sup>. Sin embargo, el filtrado glomerular rara vez se ve afectado, y generalmente se da en pacientes con numerosos episodios de infección febril del tracto urinario<sup>81</sup>.

La prevalencia de daño renal en sujetos diagnosticados de RVU, se incrementa con la edad del diagnóstico, estimándose en el 10% de los recién nacidos pretérmino<sup>82</sup>; en el 26% de los niños menores de ocho años, en el 47% de los niños mayores de ocho años<sup>83</sup>, y en el 94% de los adultos<sup>84</sup>.

La ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU y de NR tanto en niños como en adultos. En pacientes diagnosticados de RVU tras ITU, se detecta NR en el 41%. Esta prevalencia varía en función del grado de reflujo, siendo mayor en los grados III-V que en los grados I-II (53% y 25%) respectivamente<sup>85</sup>.

Después de un episodio de PNA diagnosticado por la clínica y mediante DMSA en fase aguda, se estima una prevalencia de NR por paciente del 41,6% (rango 26,5%-49%) y por unidad renal del 37% (rango 16,7%-58,4%), teniendo

mayor riesgo de NR los pacientes con RVU (OR 2,8)<sup>86</sup>. En el estudio recientemente realizado por Moore et al.<sup>87</sup> sobre una cohorte de 285 niños, determinaron que el riesgo de desarrollar una nueva ITU tra un primer episodio es del 12.5%, existiendo diferencias en cuanto al sexo siendo las niñas el grupo de mayor riesgo (p=0.04) pero no encontrando diferencias entre aquellos pacientes en los que se confirmó la existencia de RVU.

En los casos de reflujo de orina infectada al parénquima renal, se conoce que la respuesta inmunitaria frente a la agresión da lugar a la producción de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión tisular cuya interacción favorece la fibrogenesis y la formación de cicatrices renales. Se ha identificado el factor TGF-  $\beta$  como uno de los factores iniciadores de la cascada de reacciones que dan lugar a la fibrogenesis mencionada. Se detectaron niveles de TGF-  $\beta$  mayores en pacientes con RVU frente a controles sanos. En pacientes con RVU bilateral, los niveles son además mayores que en pacientes con afectación unilateral<sup>88</sup>.

Por otra parte, la posible obstrucción ureteral que pueda producirse derivada de la inflamación genera la activación del sistema renina-angiotensina (RAS), produciéndose vasoconstricción renal e isquemia transitoria, pudiendo dar lugar al daño del epitelio del túbulo, con la consiguiente fibrosis tubulointersticial<sup>89</sup>.

Actualmente, se considera que el reflujo por si mismo puede causar cicatrices corticales y daño renal, aunque tradicionalmente algunos autores defendían que el daño renal se produce sólo en presencia de infección urinaria asociada<sup>90</sup>.

Si nos detenemos nuevamente en la base embriológica del desarrollo del reflujo vesicoureteral, observamos como el crecimiento del mesonefros puede dar lugar a la formación de riñones displásicos si este no se introduce cranealmente en el mesénquima indiferenciado con capacidad de formación de parénquima renal funcionante. Como veíamos en apartados anteriores, es por ello por lo que en ocasiones el RVU puede asociarse con riñón displásico, alteración de la función renal y nefropatía sin haberse presentado ningún episodio de infección urinaria febril.

El diagnóstico prenatal de hidronefrosis (HN) constituye en la actualidad otro de los motivos frecuentes de diagnóstico de RVU y, en este caso, se estima una incidencia de NR por paciente del 21,8% (rango 2%-63%) y por unidad renal del

32,35 (rango 26%-42%). De acuerdo al grado de RVU, se estima una prevalencia del 6,2% en RVU de grado I-III y del 47% en los grados IV-V<sup>91</sup>.

Por otra parte, un paciente con RVU congénito puede presentar a lo largo de su evolución episodios de ITU añadidos, contribuyendo a aumentar la nefropatía por RVU. El riesgo de ITU febril tras diagnóstico de HN prenatal se estima en 58% en niñas, 33% en niños sin nefropatía al diagnóstico y 57% con nefropatía al diagnóstico<sup>92</sup>. Este estudio citado, realizado sobre pacientes con RVU congénito, mostró nuevamente una elevada proporción de pacientes con RVU de alto grado (96%) y afectación bilateral (76%). Otro estudio mostró que el riesgo de desarrollo de ITU en este grupo de pacientes era independiente del grado de RVU, el grado de dilatación ureteral o anomalías en la unión ureterovesical<sup>93</sup>.

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

Según los datos arrojados por la EDTA (European Dialysis and Trasplant Association), la nefropatía por reflujo supone la entrada en programa de diálisis-trasplante del 20-25% de los menores de 15 años y el 5% del total de pacientes. Según los datos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal entre 1982 y 2012, 1556 pacientes fueron incluidos en programa de diálisis-trasplante y en ellos el RVU no obstructivo fue la causa de fallo renal en 170(10.9%)<sup>94</sup>.

A pesar la frecuencia de NR en los pacientes con RVU, la evolución a insuficiencia renal crónica (IRC) o hipertensión arterial (HTA) es infrecuente, al menos en nuestro entorno, y los casos que desarrollan dichas complicaciones suelen ser pacientes con NR bilateral, congénita y no con las formas adquiridas<sup>95-99</sup>.

Sin embargo, todos los autores reconocen una estrecha relación entre la NR y la HTA, y se estima 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%<sup>100-102,4</sup>. La diferencia de la prevalencia de HTA en los diferentes estudios puede ser el reflejo de los diferentes criterios de inclusión o bien de diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes.

En el estudio de cohortes retrospectivo de sobre 735 pacientes con RVU primario, se confirmaron los resultados estudios previos existiendo una mayor tendencia a la IRC en pacientes con nefropatía bilateral congénita, sin hallar diferencias significativas entre ambos sexos para el desarrollo de IRC ( $p=0.44$ ) ni para la aparición de HTA ( $p=0.15$ )<sup>103</sup>.

En el reciente estudio llevado a cabo por Ishikura et al, en el que analizan la progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes con diversas anomalías renales y del tracto urinario congénitas, determinaron que la evolución de IRC a Enfermedad renal terminal no depende del diagnóstico de RVU como responsable del cuadro, y detectaron como factores de riesgo la edad – menores de 2 años o postpuberales -, estadios graves de IRC y niveles altos de proteinuria<sup>104</sup>.

Se han descrito fórmulas con carácter predictivo de la evolución del reflujo y que evalúan la probabilidad de resolución del RVU<sup>105</sup>. Recientemente, se han comenzado a describir biomarcadores que podrían ser utilizados como herramienta no invasiva con capacidad predictiva del pronóstico de pacientes con RVU como son la lipocaina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos o NGAL9 (uNGAL/creatinina), la proteína intracelular transportadora de ácidos grasos o uL-FABP (uL-FABP/creatinina) Y LA proteína transmembrana KIM-1 (u-KIM1/creatinina); salvo esta última, han mostrado diferencias significativas entre pacientes con cicatrices renales y pacientes sin nefropatía ( $p=0.0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p=0.417$  respectivamente)<sup>106</sup>.

A continuación se enumeran los distintos factores que pueden condicionar la evolución de los pacientes con RVU

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

### **1. Etiopatogenia del RVU primario**

*El reflujo congénito* afecta en mayor proporción al sexo masculino, es bilateral y de alto grado en la mayoría de los casos. Se diagnostica durante la ecografía prenatal, generalmente a las 20 semanas de edad gestacional, momento en el cual se realiza la ecografía morfológica del segundo trimestre, y se manifiesta como una dilatación o hidronefrosis de la pelvis renal asociada o no a dilatación

ureteral. La mayoría de los casos cursa de forma asintomática y se corrige espontáneamente durante los primeros meses de vida. 1/3 de los pacientes presentan displasia renal y es indicativa, como mencionábamos, de la formación anómala del riñón durante el desarrollo metanéfrico<sup>22</sup>.

El RVU diagnosticado tras un episodio de ITU generalmente es de bajo o moderado grado, unilateral, y afecta a niñas mayores de dos años desarrollándose cicatrices renales no displásicas. El número de cicatrices renales puede aumentar con la edad a medida que se suceden los episodios de pielonefritis aguda (PNA)<sup>2</sup>. Se consideran factores de riesgo para la aparición de infecciones urinarias grados severos de RVU (IV-V) <sup>3,5,15,31,107,108</sup> y el RVU que se manifiesta con volúmenes pequeños de llenado vesical de forma que aquellos RVU que aparecen a máxima replección o en la fase de vaciado tienen mayor probabilidad de resolución espontánea. Se han descrito recientemente los niveles de ácido urico como factor independiente para el desarrollo de IRC en pacientes intervenidos de RVU<sup>109,110</sup>.

## **2. Edad**

La edad es otro factor determinante en la aparición de complicaciones asociadas al RVU. En el estudio realizado por Jacobson en 1989, se observó que la incidencia de HTA era mayor a medida que aumentaban los pacientes de edad<sup>102</sup>.

En 2013, Fidan et al. constató esta afirmación al observar que en los pacientes con NR, el incremento de la prevalencia de HTA se asociaba con la edad de los pacientes, así como con la gravedad de la NR<sup>4</sup>.

Tradicionalmente la adolescencia se ha considerado un periodo de riesgo para la progresión o deterioro de la función renal. Solo existe un estudio en 2002 llevado a cabo por Konda et al. comparando 72 pacientes prepúberales y 83 postpúberales con NR. Observó niveles superiores de albuminuria – indicador de daño renal – en pacientes postpúberales de género masculino, sugiriendo la influencia negativa de las hormonas sexuales masculinas de la pubertad sobre el RVU y un posible efecto protector de los estrógenos<sup>111</sup>.

### **3. Gravedad de la Nefropatía Renal**

El desarrollo de HTA se relaciona con la presencia de cicatrices graves o bilaterales<sup>4</sup>, si bien puede ocurrir también en cicatrices unilaterales o leves, atendiendo a la clasificación del daño renal por Goldraich<sup>112</sup>. Sin embargo, la interpretación subjetiva de las cicatrices en los métodos diagnósticos empleados actualmente dificulta establecer una correlación clara entre gravedad de las cicatrices y progresión del daño renal. Fidan et al. detectó una asociación significativa entre niveles de Presión arterial sistólica y diastólica en MAPA (Medición ambulatoria de la Presión Arterial) superiores en pacientes con NR grave ( $p < 0.005$ )<sup>4</sup>.

En el estudio de Smellie et al., de los 84 niños con NR seguidos durante un tiempo de 10 a 35 años, desarrollaron HTA 14 pacientes, 11 de los cuales tenían nefropatía bilateral<sup>113</sup>. En el estudio de Wolfish et al., ninguno de los 45 niños con NR —30 focal y 15 difusa— desarrollaron HTA durante un tiempo de seguimiento medio de 9,6 años<sup>100</sup>.

### **4. Sexo**

Algunos autores han referido que la NR es más frecuente en las mujeres, salvo en el primer año de vida en el cual es más frecuente en los varones<sup>114,115</sup>. Sin embargo, estudios como el llevado a cabo por Polito et al. no han hallado diferencias significativas por sexos en cuanto a aparición de NR<sup>116</sup>, HTA o IRC<sup>103</sup>. Sin embargo, es posible que la falta de diferencias significativas entre ambos sexos se deba a que los niños incluidos en el estudio tras ITU no fueron diagnosticados correctamente en el periodo prenatal.

Por otra parte, como hemos visto en el apartado anterior, parece existir una diferencia en cuanto a la evolución de la NR durante la adolescencia con un posible efecto protector de los estrógenos<sup>111</sup>.

### **5. Disfunción vesical**

El RVU asociado a disfunción vesical podría suponer desde el punto de vista etiopatogénico a un tipo de RVU primario específico. Asociado o no a la anomalía anatómica de la unión ureterovesical, el aumento de la presión

intravesical como consecuencia de la disinergia vesicoesfinteriana que se comporta como un mecanismo obstructivo, podría favorecer, ya desde el periodo de la embriogénesis, la aparición de RVU y las lesiones displásicas<sup>2</sup>.

Algunos autores consideran que esta disfunción vesical también está genéticamente determinada y que responde a un proceso madurativo. Por otra parte, existen niños que durante la infancia desarrollan cuadros de vejiga inestable y anomalías en la coordinación detrusor-esfínter vesical y que podría responder a un mal aprendizaje de los hábitos miccionales. En este sentido, es difícil establecer una relación etiopatogénica entre la disfunción vesical y el RVU.

Existen estudios que muestran que el RVU grave del lactante se asocia en los varones a vejiga hipercontráctil de baja capacidad con elevaciones presiones durante la micción. Sin embargo, las anomalías miccionales son transitorias y varían con el tiempo, por lo que la falta de maduración del mecanismo miccional puede ser un factor que predisponga a la aparición de RVU y a la perpetración del daño renal<sup>117</sup>. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Sillen et al. <sup>118</sup> el sondaje intermitente de estos pacientes no aumento el porcentaje de resolución de RVU pero si disminuyó el número de ITUS en el seguimiento.

En el niño mayor, existen varios estudios que muestran una persistencia del RVU en aquellos pacientes con disfunción vesical que, sometidos a programas de entrenamiento de hábitos miccionales, habían incumplido la pauta, así como en el desarrollo de ITUs durante el seguimiento<sup>119,120</sup>.

La Guía Clínica de la Asociación Americana de Urología (AUA) para el tratamiento del RVU señala que tanto la disfunción vesical como intestinal afecta a la evolución del RVU en términos de ITU, resolución espontánea y eficacia del tratamiento. La tasa de resolución del RVU en niños sin disfunción vesical alcanza el 61% mientras que el porcentaje es mucho menor (31%) en aquellos diagnosticados de disfunción de vaciado<sup>121</sup>.

En el Swedish Reflux Trial, se observó que la resolución del RVU es menor en niños con disfunciones de vaciado frente a pacientes sin este tipo de alteraciones (22% frente al 58%,  $p=0.002$ ). Estas diferencias no fueron observadas en pacientes con hiperactividad vesical aislada<sup>122</sup>.

Sin embargo la evidencia es escasa en cuanto a recomendar tratar la disfunción vesical e intestinal<sup>6</sup>. Destacamos el estudio llevado a cabo por Kajbafzadeh et al. en el que se llevó a cabo un ensayo clínico randomizado en 62 niños. En los pacientes con tratamiento frente a la disfunción vesical con alfa-bloqueantes (prazosina) se observó una tasa de resolución del RVU del 40% frente al grupo placebo ( $p=0.016$ ) a los 6 meses, y un 60% frente al 17% a los 2 meses ( $p=0.002$ )<sup>123</sup>.

## **6. Filtrado glomerular al momento del diagnóstico**

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<sup>6</sup>.

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 lo relacionó con la evolución a IRC, definida como valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 80 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>. El análisis de regresión multivariable mostró que el nivel de creatinina plasmática superior a 0,6 mg/dl en la primera determinación fue el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de IRC, con una odds ratio de 125; las demás variables no fueron significativas<sup>124</sup>

Otro estudio, basado en los datos del registro italiano, que incluyó 343 niños menores de 20 años diagnosticados de RVU primario que entraron en insuficiencia renal, definida como valores de aclaramiento de creatinina inferior a

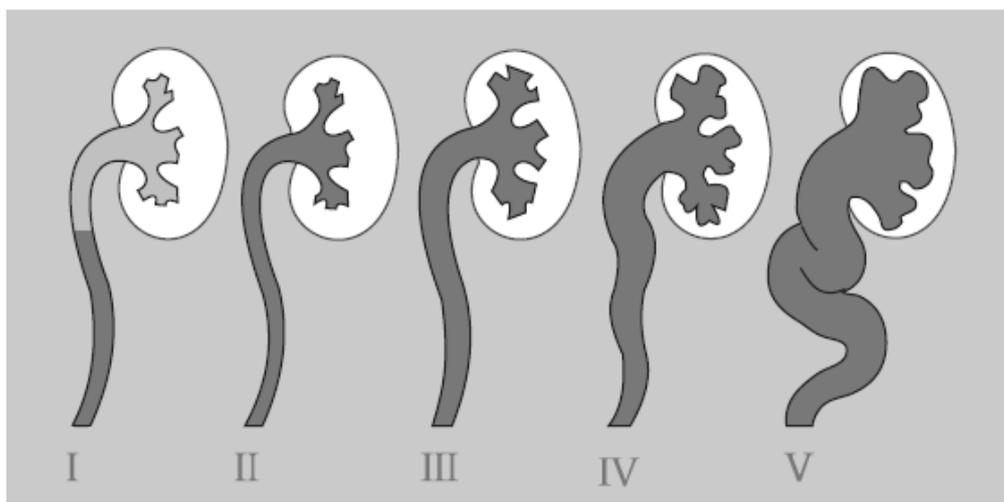
70 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, entre enero de 1990 y diciembre de 2001, analizó retrospectivamente el valor predictivo del aclaramiento de creatinina a la entrada en el registro y de los valores de proteinuria para el desarrollo de IRT. Los resultados del estudio mostraron que el riesgo de desarrollar IRT es cuatro veces mayor si los valores de aclaramiento de creatinina basales son inferiores a 40 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, y que solo los pacientes con un índice urinario proteínas/creatinina superior a 0,8 tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar IRT<sup>125</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DEL RVU

Existen diferentes técnicas, todas ellas de imagen, para el diagnóstico de RVU: La cistouretrografía miccional seriada (CUMS), la cistografía isotópica indirecta (CID) y la ecocistografía con contraste (EC).

Actualmente se considera la CUMS la técnica de elección o Gold Standard para detectar y clasificar el RVU.

En función de los hallazgos en la CUMS (Ver Figura 1) y atendiendo a la Clasificación establecida por el Internacional Reflux Study Committee podemos clasificar el RVU en Leve (Grado I, Grado II), moderado (Grado III) y grave (Grados IV y V) (Ver Tabla 1)<sup>126</sup>.



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

En la actualidad existe una tendencia desde el punto de vista diagnóstico para evitar la exposición a los niños a la radiación durante la realización de la CUMS. Se considera que el 25% de la radiación que recibe la población pediátrica se debe a estudios realizados sobre el sistema urinario, fundamentalmente la CUMS.

La utilización de equipamientos más avanzados permite obtener imágenes de buena calidad con menores dosis de radiación o el uso de fluoroscopia pulsada frente a la fluoroscopia continua convencional<sup>127</sup>. Sin embargo, la necesidad añadida de sondaje en estos pacientes hace que cada vez cobre más importancia el uso de la RMN como alternativa en el estudio del RVU.

Inicialmente, la ecografía urológica se consideró una alternativa no invasiva, accesible y de bajo coste para el diagnóstico de RVU. En 2011, la Academia Americana de Pediatría recomendaba la realización de ecografía en los niños con ITU febril y en función del resultado, indicar la realización de CUMS<sup>128</sup>. Sin embargo, algunos autores <sup>129,130</sup> pusieron de manifiesto la baja sensibilidad y especificidad de esta técnica para la detección de RVU concluyendo el escaso rendimiento de esta prueba como herramienta de evaluación inicial. En el estudio llevado a cabo por Wonkgbencharat et al.<sup>131</sup>, el 50% de los RVU de alto grado diagnosticados tras primer episodio de ITU febril no fueron detectados mediante el estudio ecográfico. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio llevado a cabo por Demir et al. en el que se analiza la utilidad de la ecografía como screening de RVU comparando casos y controles. Hayaron que la diferencia media medida en el diámetro antero-posterior de la pelvis en niños mayores de 4 años antes y después de realizar micción era significativamente mayor en pacientes con RVU ( $p < 0.0002$ ),

sugiriendo la posible utilidad como herramienta de screening previa a la realización de una prueba invasiva ante la sospecha de RVU<sup>132</sup>.

Hetmatkia et al. analizaron la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la RMN-CUMS concluyendo valores de 92.68%, 68.42%, 86.36% y 81.25% respectivamente. El estudio mostró un adecuado grado de concordancia entre la CUMS y la RMN-CUMS con un valor Kappa=0.638 ( $p<0.001$ ). El valor de kappa fue mayor en RVU de alto grado (Kappa=9.754,  $p<0.001$ )<sup>133</sup>.

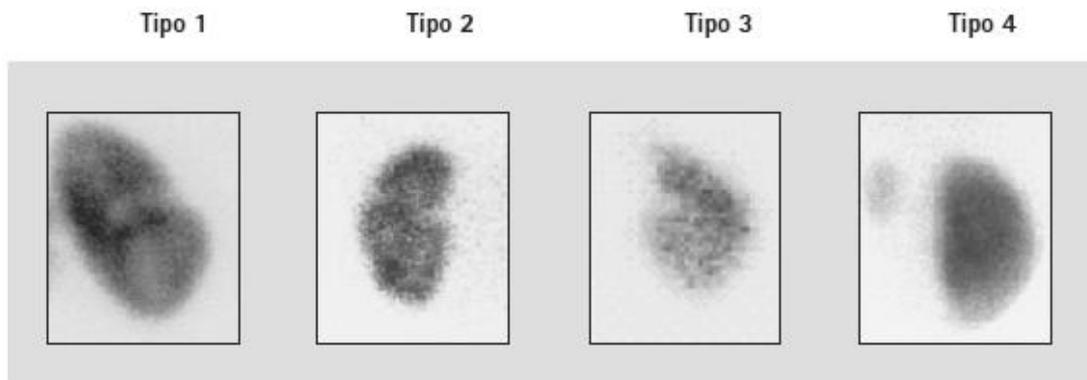
Los autores reconocen las limitaciones de la RMN-CUMS en la detección de RVU grados I-II, así como algunos aspectos negativos inherentes a la técnica, como la necesidad de sedación y monitorización cardiopulmonar en niños pequeños, la dificultad para realizar micciones en decúbito, o la disponibilidad y el coste de la prueba. Sin embargo, consideran la RMN como una alternativa adecuada al evitar la exposición a la radiación, que junto con la posibilidad de obtener imágenes con mayor precisión anatómica y de mejor resolución e incluso de realizar reconstrucciones en 3D, convierte esta prueba diagnóstica en una herramienta útil y una alternativa razonable en pacientes con RVU de alto grado diagnosticados con CUMS para la evaluación del seguimiento<sup>133</sup>.

## **DETECCIÓN DEL DAÑO RENAL POR RVU**

Existen diversos métodos para la detección de nefropatía por reflujo: la ecografía renal, la urografía intravenosa o la Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc99m (DMSA).

En la DMSA, la nefropatía renal es definida como la presencia de cicatrices renales o la contracción global del riñón, considerándose que una cicatriz renal equivale a la ausencia de captación del radiofármaco con alteraciones en el contorno renal. Actualmente, la clasificación publicada por Goldraich en 1983 sigue siendo la más generalizada y diferencia las cicatrices renales en cuatro tipos (Ver Tabla 2 , Figura 2)<sup>112</sup>.

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



La ecografía ha mostrado no ser una buena herramienta para la detección de cicatrices renales<sup>134-136</sup> considerándose necesaria la realización de DMSA, cuya capacidad para la detección de cicatrices así como valor pronóstico de presencia de RVU la convierten en la técnica de elección. Además, la utilización de este radiofármaco, introducido en 1974 por Lin, evita la irradiación del paciente y sustituye a la Urografía Intravenosa (UIV) como Gold Standard para detección del daño renal. En el estudio realizado por Ozen et al<sup>137</sup>, no se encontraron diferencias entre ambas técnicas en términos de sensibilidad y especificidad. Posteriormente, Shanon et al compararon la ecografía, la UIV y la DMSA y fue la DMSA la que presentó mayor sensibilidad y especificidad, 94% y 100% respectivamente<sup>138</sup>. Además, la DMSA es capaz de detectar las cicatrices renales de forma más precoz que la UIV<sup>139</sup>.

En los últimos años, la uroresonancia (MRU) está cobrando importancia en el manejo del RVU. Ya hemos abordado en el apartado anterior su utilidad diagnóstica.

Cerwinka et al. compararon la MRU con la DMSA en 25 niños con RVU. Los resultados mostraron que a pesar de una capacidad similar para detectar las

cicatrices renales, existió mayor acuerdo interobservador en la MRU por lo que es considerada por algunos autores el nuevo Gold Standard<sup>140,141</sup>. Sin embargo, y al igual que como método de diagnóstico, la necesidad de sedación y el elevado coste dificultan la implementación de esta prueba de imagen en la práctica médica habitual.

# TRATAMIENTO DEL RVU PRIMARIO

En apartados anteriores explicábamos la evolución natural del RVU hacia la corrección espontánea, dependiendo del grado de reflujo. Sin embargo, sabemos también que el RVU puede predisponer a la ITU y ésta al daño renal por reflujo de orina infectada. A su vez, las cicatrices derivadas de esos episodios dan lugar a nefropatía renal y evolucionar hacia la IRC o la HTA. Sin embargo, conocemos que el número de infecciones urinarias se asocia con un mayor daño renal y que en el RVU primario no congénito la nefropatía no suele ocurrir si no es en presencia de ITU. Por otra parte, el RVU congénito se asocia con mayor o menor grado de displasia renal y nefropatía al nacimiento en cuya patogenia no interviene la infección del tracto urinario.

Por otra parte, persiste controversia en torno a qué pacientes tratar y si el tratamiento en pacientes de riesgo puede prevenir la aparición de infecciones urinarias o la evolución a nefropatía renal<sup>6,7</sup>. A pesar de las diferentes Guías Clínicas que han surgido para el manejo del reflujo y la infección urinaria en el niño, las recomendaciones son insuficientes dada la falta de evidencia científica para poder dar luz a las controversias existentes actualmente<sup>141</sup>.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el abordaje tradicional del RVU ha postulado dos opciones fundamentales: la corrección funcional-anatómica del reflujo mediante la cirugía o el tratamiento conservador basado en medidas higiénicas generales y profilaxis antibiótica en espera de la resolución espontánea del problema, basándose en la evaluación clínica del paciente, de los factores de riesgo y por tanto en un abordaje individualizado<sup>6,142</sup>.

A continuación, describiremos ambas opciones terapéuticas y expondremos, en función de la literatura actual, la eficacia de ambas para la prevención del daño renal.

## **TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL RVU**

### **MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS**

El tratamiento conservador del RVU se compone junto a la profilaxis antibiótica que veremos posteriormente, de una serie de medidas higiénicas que engloban la adecuación de la ingesta de líquidos, la mejora de hábitos miccionales y el manejo del estreñimiento.

Existen varios trabajos descriptivos en los que se asocia la presencia de dilatación uretral o ureterovesical con estreñimiento<sup>143,144</sup>, considerándose que la proximidad de vejiga y uretra con el recto y la inervación común (S2-S4) de los esfínteres anal y uretral sea la causa por la cual se asocien síntomas de disfunción vesical e intestinal.

En un primer estudio realizado por O'Regan et al.<sup>144</sup> se analizó la presencia de RVU, disfunción vesical y estreñimiento en pacientes referidos por ITU a través de la realización de CUMS, estudio urodinámico y manometrías anorrectales. En todos los pacientes con RVU se objetivó la presencia de contracciones no inhibidas sugestivas de disfunción vesical, dilatación rectal y estreñimiento. A raíz de esta publicación otros autores comenzaron a destacar la importancia de un adecuado manejo del estreñimiento para mejorar la incontinencia y las infecciones urinarias<sup>145-148</sup>.

En 1993, Koff et al. analizaron la incidencia de disfunción de vaciado – incluyendo anomalías miccionales y estreñimiento – en pacientes con RVU primario. El 46 % de los pacientes presentaron disfunción de vaciado de los cuales en el 50% estaba presente el estreñimiento. Éstos presentaron mayor probabilidad e ITU grave y necesidad de reimplante ureteral, por lo que los autores concluyeron la asociación del síndrome de disfunción de vaciado con retraso en la resolución del RVU, aumento del riesgo de ITU recurrente y fracaso del tratamiento conservador<sup>149</sup>.

En 2003, se realizó un estudio prospectivo donde se evaluaban los efectos de las medidas higiénico-dietéticas descritas en este apartado en niñas con ITU recurrente. El 37% de las niñas estudiadas presentó RVU de bajo grado y unilateral,

Sin embargo, el 85% presentaba hábito retencionista y la triada más habitual era pobre ingesta de líquidos, hábito retencionista y retención fecal. Estos factores pasaron a denominarse factores predisponentes en el huésped para el desarrollo de ITUs recurrentes<sup>150</sup>. Dado que el objetivo del tratamiento del RVU primario es evitar la presencia de orina infectada, las medidas encaminadas a mejorar dichos factores se consideran hoy en día parte del tratamiento estándar conservador del RVU<sup>6</sup>.

En la Guía clínica para el RVU de la Asociación Americana de Urología, se recomienda la corrección de estos factores mediante una correcta ingestión hídrica, tratamiento del estreñimiento y mejorar los hábitos miccionales, previamente a plantear la corrección quirúrgica del RVU si procede<sup>120</sup>.

## **TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA DISFUNCIÓN VESICAL**

Como hemos visto en el apartado anterior, las anomalías de disfunción de vaciado, las cuales incluyen un conjunto heterogéneo de trastornos miccionales, juegan un papel importante en la evolución del RVU, por lo que junto con la ingesta hídrica adecuada y el tratamiento del estreñimiento forma parte de las medidas higiénico-dietéticas para el anejo del RVU.

Sin embargo, la complejidad del término “disfunción de vaciado” hace que el tratamiento de esta anomalía requiera un apartado en sí mismo. Algunos autores identificaban como disfunción de vaciado solo las alteraciones en el flujo de orina o vaciado propiamente dicho<sup>151</sup> mientras que actualmente la mayoría incluyen la inestabilidad vesical, enuresis o las alteraciones de la función intestinal

En términos generales, y aunque esta clasificación varía de unos autores a otros, podemos identificar 2 grupos de pacientes<sup>152</sup>:

- Pacientes con predominio de inestabilidad vesical
- Pacientes con predominio de disfunción del suelo pélvico

Las alteraciones del vaciamiento que favorecen el éstasis urinario pueden predisponer a la infección, y ésta cambios inflamatorios en la pared vesical que ocasionen hiperactividad del detrusor<sup>153</sup>.

Existen pocos estudios que permitan determinar si existe un beneficio real en los pacientes con RVU primario con el tratamiento de la disfunción vesical. Sin embargo, la mayoría de autores están de acuerdo en que los pacientes con RVU y disfunción vesical no deben ser sometidos a una intervención quirúrgica sin antes tratar las alteraciones de vaciado tanto miccionales como intestinales <sup>120,154-156</sup>.

Como veíamos en apartados anteriores, la presencia de inestabilidad vesical juega un papel importante como valor pronóstico a la hora de predecir la resolución del RVU, y el tratamiento adecuado de esta disfunción mediante el uso de alfa-bloqueantes puede favorecer la resolución espontánea del RVU y evitar una intervención quirúrgica <sup>143,153</sup>.

Se describe una incidencia de disfunción vesical de hasta el 33% en pacientes con RVU de alto grado continentales y un peor porcentaje de resolución en pacientes afectados que en pacientes con RVU y estudio urodinámico normal (22% vs. 58%)<sup>122</sup>.

El biofeedback como parte del tratamiento de la disinergia vesicoesfinteriana en pacientes sin alteraciones neurológicas también ha mostrado mejores tasas de resolución del RVU<sup>159</sup> que en las descritas en la literatura<sup>157</sup>.

La Asociación Americana de Urología, a pesar de la falta de ensayos clínicos que avalen esta recomendación, y a que la mayoría de estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes con distintas características clínicas y pautas de tratamiento, reconoce la importancia de este factor en la aparición de episodios de ITU, RVU y sus consecuencias<sup>121</sup>.

## **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA**

La profilaxis antibiótica ha sido uno de los pilares básicos del tratamiento conservador del RVU, formando parte de las recomendaciones de las guías de la Asociación Americana de Pediatría y las guías NICE para niños tras su primer episodio de ITU febril<sup>121,158</sup>. Sin embargo, a pesar de la aceptación generalizada de esta medida y la recomendación universal para todo tipo de pacientes, existía una falta de evidencia suficientemente consistente que sustentase dicha pauta.

En los últimos años, la utilización de la profilaxis antibiótica de manera generalizada se ha ido acotando cada vez más, pues se ha demostrado que los resultados no han sido tan favorables como se esperaba y que sólo en determinados casos se obtiene un beneficio real.

Por otra parte, el análisis del efecto de la profilaxis en niños con RVU puede ser dificultosa por la cantidad de factores asociados como el sexo, la edad al diagnóstico, el grado de RVU, la presencia de daño renal, la resolución espontánea, la disfunción de vaciado, etc., que pueden influir en la interpretación de los resultados.

En la revisión sistemática realizada por la Cochrane Library en 2011<sup>8</sup>, se incluyeron 20 ensayos con 2324 niños con RVU primario y distintas estrategias de tratamiento quirúrgico frente a profilaxis antibiótica y profilaxis frente a ningún tratamiento. En aquellos en los que se compara la profilaxis frente a vigilancia, se observó que:

- En relación a la aparición de ITU sintomática e ITU febril y durante un seguimiento de 1-2 años, la profilaxis no redujo significativamente la recurrencia de ITU sintomática, RR 0,68 (IC95%: 0,39 a 1,17 ni de ITU febril, RR 0,77 (IC95%: 0,47 a 1,24)<sup>8</sup>
- Con respecto al daño renal determinado por Gammagrafía renal con DMSA, y con un seguimiento de 1-3 años, la evaluación conjunta del daño renal de nueva aparición y progresión de daño renal existente, se objetivó la disminución del riesgo de daño renal en pacientes que recibieron la profilaxis antibiótica, RR 0,35 (IC95%: 0,15 a 0,80)<sup>8</sup>.
- En el análisis individual de daño renal nuevo y progresión del existente, no se encontraron diferencias significativas: al evaluar el daño renal nuevo durante un seguimiento de 1-3 años, no hubo diferencias significativas entre profilaxis antibiótica frente a vigilancia RR 0,27 (IC95%: 0,06 a 1,23)<sup>8</sup>.
- Al evaluar el deterioro de un daño renal existente durante un seguimiento de 1-2 años, tampoco hubo diferencias significativas entre profilaxis antibiótica frente a vigilancia o no tratamiento: RR 0,68 (IC95%: 0,27 a 1,73)<sup>8</sup>.

A los resultados arrojados por el estudio, hay que añadir la detección de un incremento en las resistencias bacterianas RR 2,94 (IC95%: 1,39 a 6,25),  $p=0,005103$ .

Sin embargo, la limitación del estudio reside en el escaso número de pacientes con RVU de alto grado incluidos, que puede interferir en la interpretación de los resultados. A este respecto, existe un estudio especialmente relevante dentro de la revisión de la Cochrane por su metodología, el Swedish Reflux Trial in Children, basado en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 3 ramas - profilaxis, tratamiento endoscópico y observación- sobre una muestra de 203 pacientes y 2 años de seguimiento, con RVU grados III-IV<sup>8</sup>.

Los resultados del estudio en relación con la profilaxis antibiótica se exponen a continuación<sup>3,159</sup>:

- El tratamiento profiláctico en niñas de 1-2 años de edad con RVU III-IV disminuyó de forma significativa el riesgo de nueva ITU febril, RR 0,33 (IC95%: 0,17 a 0,64), RAR 38,5% (IC95%: 19,6% a 57,5%) y NNT 3 (IC95%: 2 a 5)
- Se observó un aumento de resistencias a la trimetoprima, frente al grupo de niñas mantenidas en observación, RR 2,33 (IC95%: 1,31 a 4,16),  $p = 0,038$ .
- Reducción significativa ( $p < 0,05$ ) del riesgo de nueva cicatriz renal en las niñas que tomaron profilaxis antibiótica frente a las que estuvieron en el grupo de observación, RAR 19,0% (IC95%: 7,2% a 30,9%), NNT 5 (IC95%: 3 a 14).
- Mayor incidencia de nuevo daño renal en las niñas con ITU febril recurrente (22%), en comparación a las niñas sin ITU febril recurrente (2,6%), RR 8,53 (IC95%: 2,84 a 25,58),  $p < 0,05$

Posterior a la publicación de la revisión sistemática de Cochrane Library por Nagler et al, surge el proyecto RIVUR<sup>160-162</sup>, diseñado como un ensayo clínico multicéntrico dirigido a analizar la eficacia de la profilaxis antibiótica frente a placebo. En un total de 607 pacientes, se han obtenido los siguientes resultados:

- ITU recurrente: se observó un 25,5% de recaídas de ITU en el grupo profilaxis y un 37,4% en el grupo placebo, lo que representa una reducción

de riesgo absoluto de 11,9%; (IC 95%: 4,6% a 19,2%). Esto supone un NNT de 8 pacientes que deberían tomar durante dos años la profilaxis para evitar una ITU.

- Los pacientes que recibieron profilaxis presentaron menos ITU febriles o sintomáticas (12,8% frente a 25,4%), es decir redujo el riesgo de recurrencias de ITU febril ó sintomática en un 50%, HR 0,50 (IC95% 0,34 a 0,74) de los pacientes con RVU grado I-IV. Para ambos grupos (profilaxis y placebo),

En conjunto, los niños con RVU grado III-IV tuvieron más recurrencias de ITU que los niños con grado I-II (22,9% frente a 14,3%;  $p=0,003$ ). Al analizar el efecto de la profilaxis antibiótica sobre todos los grados de RVU (I a IV), el estudio demostró que:

- RVU grados I y II: la profilaxis es eficaz de forma estadísticamente significativa: HR 0,32 (IC95%: 0,16 a 0,61).
- RVU grado III y IV: la profilaxis no es eficaz de forma estadísticamente significativa: HR 0,66 (IC95%: 0,40 a 1,09).

En el análisis sobre el daño renal por Gammagrafía con DMSA:

- No se observan diferencias en la incidencia de cicatrices mediante DMSA: (11,9% en el grupo profilaxis y 10,2% en el de placebo,  $p=0,55$ )
- No se observan diferencias en la gravedad de las cicatrices: (4% y 2,6% respectivamente;  $p=0,37$ )
- No se observan diferencias en la aparición de nuevas cicatrices: (8,2% y 8,4% respectivamente;  $p=0,94$ )

Otros resultados relevantes del estudio incluyen;

- Mayor efectividad en niños diagnosticados por una ITU febril HR 0,41 (IC95%: 0,26 a 0,64) frente a la ITU no febril HR 1,28 (IC95%: 0,47 a 3,46).
- Efecto beneficioso de la profilaxis a lo largo del tiempo en los pacientes que presentaban algún tipo de disfunción vesical en el momento del diagnóstico o en la evolución posterior: HR 0,21 (IC95%: 0,08 a 0,58)
- Mayor número de ITU por E. Coli resistente en el grupo que tomaba profilaxis con respecto al control (63,3% contra 19,3%).

- En aquellos pacientes con gérmenes distintos de E. Coli, las resistencias fueron de 68,4% en el grupo con profilaxis frente a 24,6% en el grupo placebo.
- La administración de profilaxis antibiótica no influyó en la evolución del estado del RVU a los dos años.

A raíz de los resultados de los estudios recientes <sup>3,8,92,159-162</sup> si podemos observar que existe un evidente beneficio en la administración de profilaxis antibiótica continuada, pero teniendo en cuenta que no existen diferencias en cuanto a la evolución del daño renal o el estado del RVU a lo largo del seguimiento, junto con el incremento de resistencias antibióticas <sup>160-163</sup>, hacen que, a pesar de tener efectos sobre la incidencia de ITU recurrente, sobre todo en pacientes con antecedente de ITU febril o disfunción vesical, la significación clínica sea menor de lo esperado y que la indicación universal deba ser sustituida por una actitud prudente individualizando la recomendación de la misma<sup>164</sup>.

Como limitaciones de estos estudios, se debe mencionar que el control estricto sobre los pacientes incluidos en el estudio pudiera hacer que el tratamiento precoz de las ITUs evitase la progresión del daño renal en conjunto.

A la luz de los resultados del ensayo RIVUR<sup>160-163</sup>, y teniendo en cuenta los arrojados por Brandstrom<sup>3,159</sup> así como las recientes recomendaciones de Robinson et al.<sup>164</sup> sobre el beneficio específico en niñas con RVU III-IV, no solo en cuanto a incidencia de ITU sino frente a la aparición de daño renal, actualmente existe una tendencia hacia la pauta de profilaxis antibiótica en este grupo de pacientes y a pesar de la evidencia, a recomendar la pauta en niños con RVU III-IV dado el riesgo mayor de progresión de daño renal en este grupo de pacientes<sup>6</sup>.

Por último, y a pesar de la disparidad de resultados obtenidos, merece la pena destacar el ensayo randomizado realizado por Hari et al.<sup>165</sup> sobre 93 niños y RVU I-IV que han presentado una ITU febril, en el que se compara la eficacia de la profilaxis antibiótica vs. placebo. En sus resultados no solo se confirma la falta de eficacia en la prevención o desarrollo de cicatrices renales, sino que los autores hallaron un riesgo mayor (14.8%) de desarrollar ITUs en el grupo de tratamiento

(95 % CI 1-28; P = 0.03), con un elevado porcentaje de microorganismos resistentes (58.3% vs 20% p=0.15).

En cuanto a la pauta antibiótica, tanto nitrofurantoina como Trimetropim-Sulfametoxazol son buenas opciones salvo que exista una contraindicación específica o se hayan desarrollado resistencia objetivada mediante urocultivos y estudio de sensibilidades. Se considera que estos fármacos son eficientes y alteran en menor grado la flora intestinal. Sin embargo, la nitrofurantoina es mal tolerada por la frecuencia de efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Otros fármacos utilizados, como Amoxicilina-Clavulánico, Ciprofloxacino o Cefepima se han relacionado con ITUs por gérmenes resistentes. Generalmente, y a pesar de la falta de evidencia a cerca de la dosificación adecuada, el tratamiento profiláctico suele realizarse con 1/3 de la dosis de tratamiento. No se ha demostrado beneficio en alternar fármacos o hacer rotación mensual de los antibióticos para la prevención de resistencias<sup>164</sup>.



## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

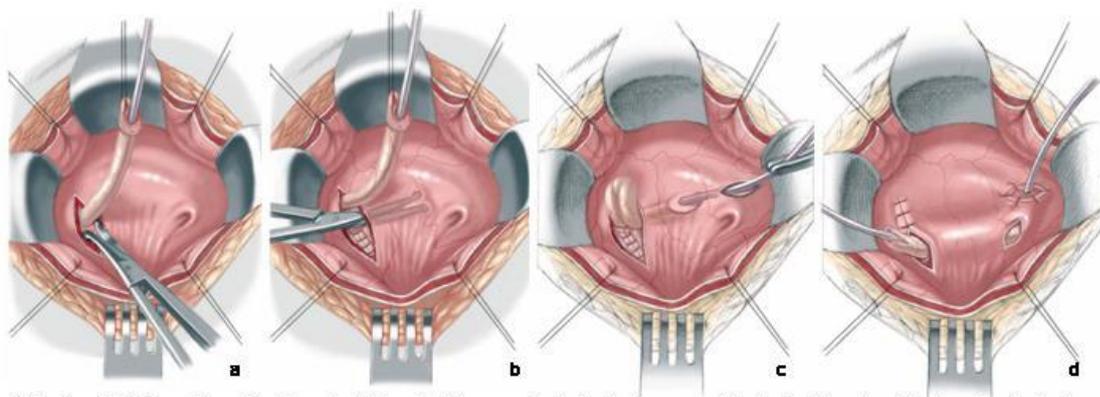
El tratamiento quirúrgico del RVU se basa en dos opciones terapéuticas que se diferencian no solo en la vía de abordaje sino también en la técnica quirúrgica en sí.

El reimplante ureteral, con sus diferentes técnicas quirúrgicas (Cohen, Politano, Lich-Gregoir) supone una opción más resolutive pero con mayor morbilidad y coste. Es por ello por lo que el abordaje endoscópico mediante la inyección de material sintético en la desembocadura ureteral ha sustituido progresivamente al primero, considerandose una técnica eficaz que puede realizarse de forma ambulatoria y con menor morbilidad<sup>166</sup>.

### **CIRUGÍA ABIERTA Y REIMPLANTE URETERAL**

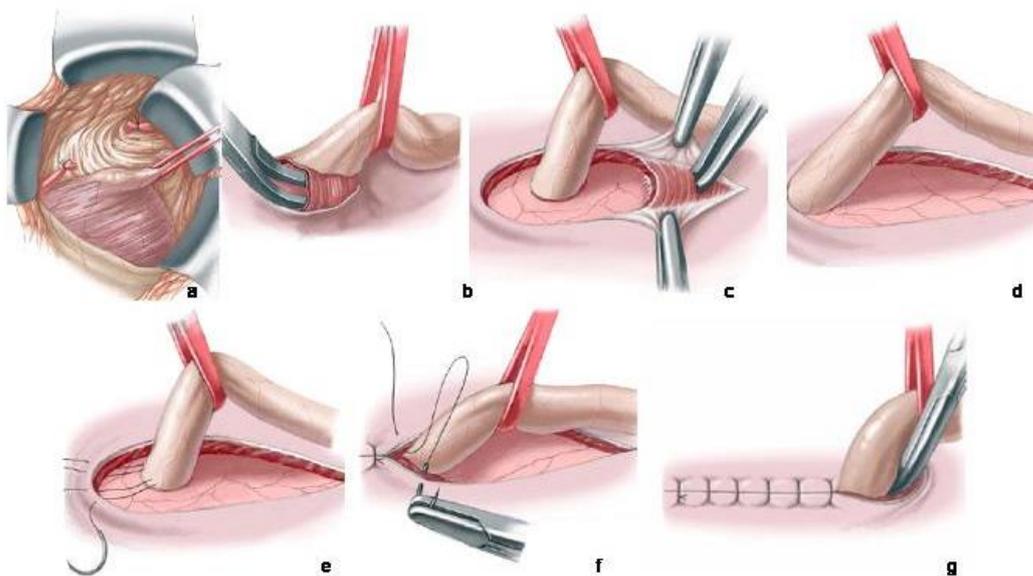
Existen varias técnicas quirúrgicas abiertas para la corrección del RVU: El reimplante intravesical o de Cohen<sup>167</sup>, el reimplante intravesical de Glenn Anderson en el que se modifica la dirección del trayecto submucoso hacia el cuello vesical<sup>168</sup>, el reimplante extravesical de Lich-Gregoire<sup>169</sup> y las técnicas mixtas de Politano-Ledbetter<sup>170</sup> y Paquin<sup>26</sup> en la que se combina una disección extravesical tipo Lich-Gregoir y la apertura vesical tipo Cohen.

La técnica más utilizada es la técnica intravesical de Cohen que mantiene el orificio externo de entrada a la vejiga o hiato ureteral nativo y sólo prolonga el trayecto ureteral a través de un túnel submucoso hacia la cara contra lateral de la vejiga (Figura 3)<sup>171</sup>, colocando el meato ureteral sobre el del otro lado. En el caso de una duplicación pielocalicial el reimplante se realiza en ambos uréteres juntos en cañón de fusil, ya que generalmente comparten una pared e irrigación común<sup>167</sup>.



**Técnica de Cohen:** Disección intravesical del ureter (a) y creación de túnel submucoso (b) a través del cual se introduce el uréter hasta su exteriorización por nuevo hiato (c). El procedimiento puede completarse de forma bilateral (d) mediante la misma técnica

El reimplante extravesical tipo Lich-Gregoir (Figura 4)<sup>171</sup> se considera mejor tolerado al no abrirse la vejiga durante la intervención<sup>169</sup>, con menor morbilidad asociada, menor dolor y menor riesgo de infección de la herida quirúrgica. Sin embargo, la imposibilidad de examinar la vejiga requiere en ocasiones completar la técnica con cistoscopia<sup>172</sup>. A pesar de las ventajas que ofrece, el riesgo de retención urinaria es mayor en el caso de procedimientos bilaterales con un porcentaje que oscila entre el 1.3% y el 26%. Esta complicación suele ser precoz y puede ser grave ocasionando hidronefrosis bilateral aguda e insuficiencia renal. Generalmente cede espontáneamente durante el primer mes postquirúrgico y puede requerir sondajes intermitentes hasta en el 26% de los casos<sup>173,174</sup>.



**Técnica de Lich-Gregoir:** Disección extravesical del uréter (a) y apertura de músculo detrusor (b) de forma circunferencial en torno a la unión ureterovesical (c). Creación del túnel submucoso (d) y sutura del uréter a la pared del detrusor (e-f). Posteriormente se cierra el túnel submucoso alrededor del uréter (g)

La tasa de éxito global para la cirugía abierta del RVU es del 98,1% (IC95%: 95,1 a 99,1) para la cirugía abierta, no se han observado menores tasas de curación en niños con disfunción vesical a diferencia del tratamiento endoscópico<sup>121</sup>.

Si evaluamos la efectividad en función del grado de RVU, el porcentaje de éxito se sitúa en el 99.1% para grado I-II, 98.3% Grado III, 98.5% Grado IV y 80.7 % Grado V<sup>175</sup>.

Las complicaciones descritas en el reimplante ureteral incluyen:

- Aparición de RVU contralateral, que se presenta para algunos autores con la disfunción de vaciado y sin relación con la edad, grado de RVU o

técnicas quirúrgicas<sup>176-179</sup>. Se han descrito un porcentaje de incidencia entre el 5.3 y el 32%<sup>174,180</sup>. El RVU contralateral se resuelve espontáneamente en dos tercios de los casos y el tercio restante precisa cirugía<sup>174,180,181</sup>.

- Obstrucción en el postoperatorio inmediato, por edema, que se resuelve espontáneamente, precisando reintervención quirúrgica el 0.3-9.1% de los casos según las series, con una media del 2%<sup>177,182</sup>.
- Infección de la herida quirúrgica: afecta al 1% de los pacientes operados<sup>183,184</sup>.
- Disfunción vesical, hasta en un 6,5% de los casos para la técnica de Lich-Gregoir, que suele ser transitoria, por probable lesión de los nervios pélvicos en la disección que se realiza<sup>185,186</sup>.

La generalización de las técnicas de cirugía mínimamente invasivas han favorecido el desarrollo de estos abordajes en este campo de la cirugía, que fueron descritos por primera vez en los años 90<sup>187-189</sup>. El reimplante extravesical tipo Lich-Gregoir mediante abordaje laparoscópico (LIVUR o RUEL) ha mostrado porcentajes de éxito del 95.8%<sup>190,191</sup> por lo que algunos autores consideran que al ser una técnica poco agresiva y con resultados próximos a la cirugía abierta podría ser una alternativa al tratamiento endoscópico en aquellos pacientes con mayor riesgo de fracaso o tras varios intentos sin éxito.

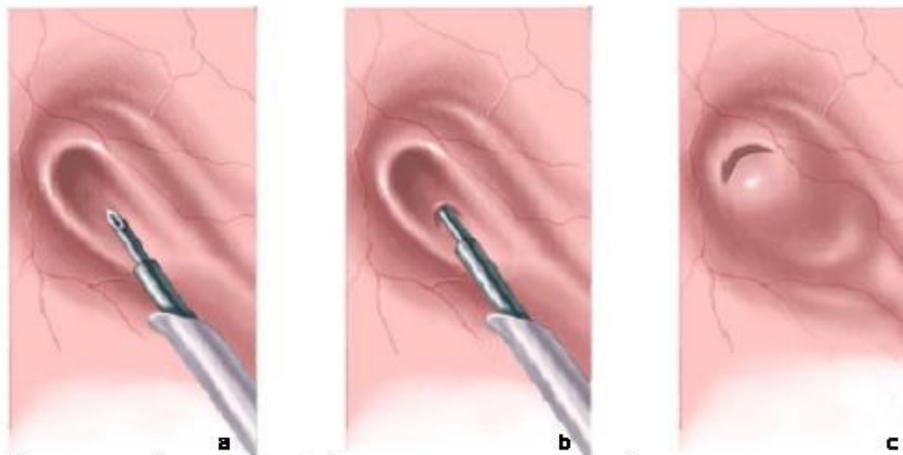
El reimplante ureteral mediante asistencia de la cirugía robótica es actualmente el futuro de la cirugía del RVU mínimamente invasiva. Su aplicación en este campo de la cirugía ha supuesto una ventaja en cuanto a prolongación de los tiempos quirúrgicos y la gran dificultad técnica que supone la cirugía laparoscópica pura de forma que progresivamente está alcanzando mayor relevancia en el tratamiento de esta patología en el paciente pediátrico<sup>192-195</sup>.

Se han llevado a cabo múltiples estudios comparando la técnica robótica con la cirugía abierta convencional, concluyendo que la técnica es segura y eficaz y que, a pesar de la prolongación del tiempo operatorio, se acorta la estancia y la necesidad de analgesia es menor en el postoperatorio inmediato<sup>195-197</sup>. No obstante, se describen dificultades técnicas en vejigas de pequeño tamaño por lo que consideran que el beneficio máximo se obtendría en niños de edades más avanzadas<sup>194</sup>.

Algunos autores han presentado recientemente tasas de curación (77-92.3%) significativamente menores que las alcanzadas en el reimplante ureteral convencional<sup>198-200</sup> por lo que son necesarios estudios a largo plazo que comparen coste, efectividad y mejoras en la calidad de vida previos a la generalización de esta técnica<sup>7</sup>.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL RVU

El tratamiento endoscópico del RVU consiste en la inyección en el espacio subureteral de una sustancia que expande la mucosa, de manera que el orificio ureteral se levante del suelo vesical hasta situarse en el vértice del pequeño habón que se ha creado (Figura 5)<sup>171</sup>. El aplastamiento de la porción terminal del uréter provocado por el material inyectado; el anclaje del uréter, que impide su extravésicización, debido a la reacción inflamatoria que en el lugar de la inyección se origina, y la adopción de una suave forma en J de la última porción ureteral contribuyen a la creación de un mecanismo valvular que se opone al reflujo<sup>201</sup>.



**Técnica endoscópica:** Inserción de aguja a través de cistoscopio (a) e inyección subureteral (b) generando un habón que permite acumular el meato ureteral (c) quedando éste en el vértice del mismo

La inyección se realiza introduciendo un catéter 4 o 5 French (Fr), que lleva en su extremo una aguja 19 o 21, por el canal de trabajo de un cistoscopio convencional. Actualmente se han diseñado cistoscopios específicos para este tipo de tratamiento, con canal de trabajo recto, óptica de 25° y agujas metálicas rectas que permiten una gran precisión en la práctica de la inyección.

Existen varias técnicas descritas de inyección endoscópica: STING (Subureteric transurethral injection o inyección subureteral transuretral) y la técnica HIT (Hydrodistension implantation technique) <sup>202,203</sup> considerándose ambas técnicas eficaces de forma equiparable y no existiendo diferencias entre ambas<sup>204</sup>.

Recientemente han surgido nuevas técnicas de inyección endoscópica con el objetivo de mejorar los resultados que varían de unas series a otras. La técnica de inyección periureteral (Periureteral Injection Technique o PIT)<sup>205</sup>, mediante la inyección paralela a las 5 y a las 7 en posición horaria del uréter en su desembocadura vesical ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de RVU de alto grado (IV-V) con un porcentaje de éxito del 91.4%.

La técnica más comúnmente empleada es la técnica STING. A continuación mostraremos los resultados obtenidos en distintas series.

En 1998, Puri presentó los resultados del estudio multicéntrico sobre 12.251 uréteres, en el que el porcentaje de éxito era del 99% en los RVU grado I, 98.4% Grado II, 97.6% Grado III, 87.8% Grado IV y 83.9% Grado V<sup>206</sup>.

Años más tarde, en 2006 el mismo autor presentó mejores resultados en los RVU de Grado IV-V con 486 uréteres tratados y un porcentaje de éxito del 100% con dos inyecciones en el Grado IV y 3 en el Grado V<sup>207</sup>.

Otros autores han presentado porcentajes menores de resolución. Chertin et al. observó para la resolución de RVU de alto grado un 58% de éxitos en su serie que se incrementaba un 26% con más de una inyección endoscópica<sup>208</sup>.

En la revisión sistemática llevada a cabo por De la Peña en 2005 se concluyó que el tratamiento endoscópico era igual de efectivo que el tratamiento abierto y con menor número de complicaciones. Si bien analizaba el porcentaje de éxito acumulado tras uno o varios intentos de inyección endoscópica, para los RVU grados I-II-III recomendaba esta opción terapéutica como tratamiento de elección<sup>209</sup>.

En el estudio presentado por Elder et al en 2006, se observó una tasa de éxito sobre una serie de 8171 uréteres del 78.5% para RVU grados I-II, 72% para Grado

III, 63% Grado IV y 51% Grado V. Este autor también encontró un porcentaje de éxito es menor en los tratamientos sucesivos, con un valor del 68% para la segunda inyección y del 34% para la tercera. Si el tratamiento se realiza tras un reimplante ureteral fallido, el porcentaje alcanza el 65% en estos casos<sup>175</sup>.

Estos resultados han sido corroborados recientemente por otros autores contribuyendo a incrementar la evidencia que muestra una tasa de éxito del tratamiento endoscópico repetido similar al del reimplante ureteral<sup>210</sup>.

En cualquier caso, a pesar de las diferencias existentes en función de los distintas técnicas y cirujanos la mayoría de los autores concluyen que la efectividad del tratamiento depende principalmente del grado de RVU<sup>211</sup>.

Por otra parte, el éxito del tratamiento endoscópico está relacionado también con la presencia de disfunción vesical<sup>176, 212-217</sup> y el grado de dilatación ureteral<sup>218</sup>. La incidencia de ITU tras cirugía abierta o endoscópica fue 22,6% de niños con disfunción vesical e intestinal frente a 4,8% para aquellos sin disfunción<sup>121</sup>.

Otra de las ventajas del tratamiento endoscópico es la posibilidad de realizar cirugía abierta si fracasa sin peores resultados posteriores.

En cuanto a las complicaciones descritas mediante esta técnica, se enumeran a continuación:

1) Obstrucción ureteral con hidronefrosis aguda: Es una complicación grave que puede llegar a requerir una nefrostomía. Como se ha explicado previamente, puede verse en las cirugías abiertas y se considera menos frecuente como complicación del procedimiento endoscópico<sup>219</sup>. Ninguno de los niños tratados con inyección endoscópica de Dx/HA en el Swedish Reflux Trial<sup>3,159</sup> sufrió obstrucción ureteral. Dite en Europa del Este refiere un caso entre 22 niños inyectados con Dx/HA<sup>220</sup>, y Ormaechea en Argentina un caso entre 61 niños inyectados con poliacrilato<sup>221</sup>. En una revisión española<sup>222</sup> se reportan 5 casos en 516 procedimientos endoscópicos, tanto con PDMS como con DX/HA. Recientemente Chung et al han reportado un porcentaje mayor frente a lo publicado anteriormente, con una tasa del 7.2% de

obstrucción ureteral en 122 unidades ureterales, si bien no han encontrado factores de riesgo asociados al paciente o la técnica endoscópica con esta complicación<sup>223</sup>.

2) Cistitis hemorrágica <sup>224</sup>

3) Retención aguda vesical<sup>3,159</sup>

4) Migración del material inyectado: Han sido reportados escasos casos de migración pudiendo ocasionarse por migración hacia la luz vesical obstrucción uretral aguda o cólico renal agudo si ésta se produce hacia los cálices renales<sup>222</sup>.

5) Otras: urosepsis, formación de granulomas.

6) Riesgo de malignización a largo plazo: A pesar de no existir ningún caso al respecto, no existen datos a largo plazo de los materiales recientemente utilizados como el PAHG. El seguimiento a largo plazo en pacientes en los que se administran materiales no reabsorbibles es necesario, al considerarse la capacidad oncogénica de estos materiales un proceso lento, como el visto en las prótesis mamarias no reabsorbibles.

## **TIPOS DE MATERIALES DE INYECCIÓN ENDOSCÓPICOS**

Los materiales utilizados para el tratamiento endoscópico del RVU deben reunir varios requisitos: debe ser un elemento que pueda ser manejado vía endoscópica, biocompatible, sin capacidad de migración y que no pierdan volumen a lo largo del tiempo, así como inerte, sin capacidad antigénica ni carcinógena.

Aunque solo el dextranómero con ácido hialurónico (Dx/HA o Deflux®) ha sido aprobado por la FDA estadounidense, otro de los materiales comúnmente utilizados es el Macroplastic ® o PDMS (Polidimetilsidosano), aprobado por la FDA en 2006 para el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina y recientemente el Vantrix ® o Poliácridato-Polialcohol hidrogel (PAHG), actualmente en trámites de aprobación y que ha presentado tasas de resolución cercanas al 95%<sup>225</sup>.

Con respecto a la elección de uno u otro material, solo existe un ensayo clínico en el que se comparan de forma aleatorizada el Dx/HA vs. PDMS con una tasa de resolución del 86,2 % en el grupo PDMS vs 71,4% en Dx/HA a los 3 meses, y del 80,9% y 67,6% respectivamente al año de seguimiento<sup>226</sup>.

Sin embargo varios autores señalan que no encuentran diferencias entre las distintas sustancias inyectadas respecto a la resolución del RVU o la aparición de efectos secundarios<sup>176,209,227,228</sup>.

En la revisión sistemática posterior realizada por la European Association of Urology, el 77 % de los RVU tratados con inyección de Dx/HA no presentan RVU a los 3 meses de la inyección y consideraban que este resultado era similar con otros materiales<sup>229</sup>. Las tasas, sin embargo, son muy variables si comparamos los distintas series de casos con diferentes materiales<sup>175,208,213,216,221,230,231</sup>.

Recientemente Blais et al llevaron a cabo un estudio prospectivo comparativo entre el PAHG y el Dx/AH en el cual obtuvieron porcentajes de éxito muy similares (73.1% vs. 77.5%) con un solo pinchazo, considerando que ambos tratamientos son equiparables y destacando la ventaja económica que supone el PAHG<sup>232</sup>.

## **VENTAJAS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO FRENTE AL TRATAMIENTO CONSERVADOR**

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.

Ensayos clínicos prospectivos randomizados muestran una reducción del número de ITUs febriles en pacientes sometidos a cirugía abierta comparados con aquellos que recibieron profilaxis nocturna<sup>121,233</sup>.

El tratamiento médico y quirúrgico presentan la misma efectividad para la resolución de RVU Grados I, II y III. Sin embargo, para los RVU de alto grado no existe evidencia suficiente para aconsejar uno u otro tratamiento.

Holmdahl et al realizó en 2010 un ensayo clínico aleatorizado sobre el tratamiento del RVU en 203 niños con RVU IV-V. Se observó una tasa de resolución mayor para aquellos pacientes sometidos a tratamiento endoscópico frente a

tratamiento conservador ( $p=0.0002$ ). Sin embargo, y pese a una tasa de disminución del RVU a grados I-II del 86% con una o varias inyecciones, a los dos años de seguimiento el 20% presentaban nuevamente RVU III-IV<sup>234</sup>.

Si analizamos las revisiones sistemáticas de Wheeler et al <sup>235</sup>. y Nagler et al.<sup>8,236</sup>, y nos centramos en los resultados del tratamiento quirúrgico frente al tratamiento conservador, destacan tres ensayos clínicos que tratan de dilucidar la respuesta a esta controversia. Entre ellos, destacamos nuevamente el Internacional Reflux Study in Children (IRSC), un estudio multicéntrico aleatorizado de ámbito internacional con rama europea y norteamericana que incluyó 612 pacientes con RVU grados III-IV<sup>236</sup>, el Birmingham Reflux Study (Gran Bretaña)<sup>235</sup>, con 161 niños, y el ya mencionado Swedish Reflux Study in Children en una muestra de 203 pacientes.<sup>3,159</sup>

Los resultados obtenidos son los siguientes:

- 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.
- El tratamiento quirúrgico no se mostró superior en evitar ITU febriles a corto plazo,
- Los niños con corrección quirúrgica del RVU acompañada de tratamiento antibiótico profiláctico presentaron menos episodios de PNA en seguimiento a cinco años RR 0,43 (IC95%: 0,27 a 0,70).
- No hay diferencias en el riesgo de aparición de nuevas lesiones parenquimatosas renales entre ambos grupos de pacientes, ni a los dos, ni a los cinco años de seguimiento valorados mediante urografía RR 1,09 (IC95%: 0,79 a 1,49).
- No hay diferencias en la progresión de los defectos parenquimatosos existentes en ambos grupos, RR 0,99 (IC95%: 0,69 a 1,42)
- No hay diferencias en la combinación de aparición de nueva lesión con la progresión de la existente, RR 1,05 (IC95%: 0,85 a 1,29)
- No hay diferencias en los estudios donde se valora el daño renal mediante DMSA tanto en aparición de nuevas cicatrices ( RR 2,09 (IC95%: 0,66 a 6,61)), o progresión del daño renal RR 0,7 (IC95%: 0,31 a 1,58))

- 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
- La incidencia de HTA o IRT en el seguimiento de ambos tipos de pacientes fue similar

## **MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL: CUÁNDO Y CÓMO**

Como hemos expuesto anteriormente, la evidencia científica actual apoya la elección del tratamiento conservador (medidas higiénico-dietéticas, tratamiento de la disfunción vesical y profilaxis antibiótica) como terapia inicial en el RVU primario infantil.

Modificar la pauta de tratamiento deberá basarse en la aparición de infecciones urinarias de repetición, cicatrices renales o empeoramiento de la función renal.

Las Guías clínicas actuales recomiendan seguir un abordaje secuencial del niño con RVU<sup>6</sup> :

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

Actualmente no existe ningún ensayo clínico que haya comparado dos estrategias diferentes de tratamiento secuencial de pacientes con RVU, para poder llegar a conclusiones con una sólida evidencia científica. De hecho, no existen estudios que comparen el tratamiento secuencial del RVU frente a otras alternativas terapéuticas o que analicen la evolución a largo plazo de pacientes en los que se ha realizado una terapia escalonada. Recordemos que es la razón de ser de esta tesis doctoral y que con nuestros resultados trataremos de llenar el vacío que existe en la literatura actual.

La GPC de la Asociación de Urología Americana considera que en los lactantes menores de un año con RVU diagnosticado tras ITU febril o con RVU dilatado debe iniciarse profilaxis antibiótica y en los lactantes con reflujo de grado I-II, la profilaxis antibiótica sería solo opcional. En niños mayores de un año, sin clínica

de disfunción miccional acompañante, recomienda de forma opcional las tres aproximaciones: expectante, profilaxis antibiótica o corrección quirúrgica. Con respecto a un cambio en la estrategia inicial de tratamiento, la GPC lo fundamenta en la aparición de ITU febriles por el riesgo de desarrollar nuevo daño renal. Realiza dos recomendaciones y tres conductas opcionales. En un niño con RVU manejado con profilaxis antibiótica que realice una ITU febril, se recomienda la corrección quirúrgica, se puede considerar opcional cambiar de antibiótico si no hay daño renal. En un niño con conducta expectante que sufre una ITU febril, se recomienda iniciar profilaxis, y puede ser opcional incluso ante una ITU afebril<sup>121</sup>.

La opción quirúrgica siempre será una posibilidad opcional, según opinión de los padres tras considerar comorbilidades, independientemente de la presencia de nuevas ITU.

En 2012, la Asociación Europea de Urología elaboró un documento de consenso en el recomiendan profilaxis antibiótica continua en menores de 1 año de edad, independientemente del tipo de RVU o el grado de RVU. A partir del año, en casos de alto riesgo como RVU IV-V o con daño renal asociado, independientemente de la presencia de disfunción vesical, recomiendan tratamiento quirúrgico. En caso de riesgo moderado, es decir RVU dilatado sin daño renal, el manejo inicial puede ser con profilaxis antibiótica y cambiar de opción si ITUs febriles. En pacientes con RVU no dilatado y sin daño renal, la aproximación puede ser expectante o con profilaxis antibiótica<sup>229</sup>.

En general, el beneficio de iniciar tratamientos más intervencionistas, se refleja con ventajas clínicas de baja intensidad (NNT de 33 para la profilaxis y el daño renal y NNT de 8 para la ITU febril y la corrección quirúrgica)<sup>8</sup>.

Como vemos no hay un acuerdo global entre las diferentes guías, aunque la mayoría iniciará un tratamiento conservador, la modificación del mismo se verá promovido por la aparición de ITU febril recurrente o factores de riesgo tales como la lesión renal o RVU dilatado. El escenario clínico actual se caracteriza por tanto por escasas evidencias científicas que justifiquen cambios de tratamiento y el factor más importante a la hora de elegir una estrategia terapéutica sigue siendo el cirujano<sup>237</sup>.







# Pacientes y Métodos



## ÁMBITO

Los pacientes incluidos en este estudio han sido diagnosticados de Reflujo vesicoureteral primario tras hallazgos en ecografía prenatal o tras un primer episodio de infección del tracto urinario, tratados y seguidos por el Servicio de Pediatría (Unidad de Nefrología Infantil) y Servicio de Cirugía Pediátrica (Urología Pediátrica) del Hospital Universitario Miguel Servet, durante el periodo comprendido entre Enero de 1989 y Diciembre de 2014.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Para lograr el objetivo primario del estudio así como los dos primeros objetivos secundarios, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes en aquellos niños en los que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento se realizó tras la implementación de la Guía Clínica para el tratamiento del RVU primario (**Anexo 1**), la cual propugna una actitud conservadora y escalonada de esta patología, a partir del 1 de Enero de 2008.

Para llevar a cabo el tercer objetivo secundario del estudio, diseñamos un segundo análisis de casos y controles en los que los casos están compuestos por la cohorte previamente analizada y los controles los componen los pacientes diagnosticados entre 1989 y 2008 en los que el abordaje terapéutico no estaba unificado por la evidencia científica aportada por la Guía Clínica.

### Objetivo principal:

1. Estudiar la efectividad del tratamiento secuencial de los pacientes en edad pediátrica con RVU primario en términos de aparición o progresión de cicatrices renales y el empeoramiento de la función renal diferencial.

### Objetivos secundarios:

1. Analizar los hallazgos epidemiológicos de nuestra muestra y compararlos con la literatura actual.
2. Estudiar los factores pronósticos que pueden determinar la evolución

desfavorable en pacientes con RVU primario tratados mediante terapia secuencial.

3. Analizar la actitud terapéutica en los pacientes diagnosticados antes y después de la implementación de la Guía Clínica y determinar en qué medida se ha modificado la actitud terapéutica así como los beneficios derivados de ésta.

## EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

- Todos los pacientes han sido diagnosticados de RVU mediante la realización de una CUMS y clasificados en función de la Clasificación Internacional del RVU<sup>126</sup>.
- Se ha considerado RVU de bajo grado aquellos englobados como RVU I-III según la clasificación Internacional y RVU de alto grado en los pacientes con diagnóstico de RVU IV-V.
- El daño renal ha sido evaluado mediante la realización de DMSA y clasificado en función de la Clasificación de Goldraich<sup>112</sup>.
- Se ha considerado alteración de la función renal una disminución de la función renal diferencial inferior al 45%<sup>238</sup>.
- Se han considerado infecciones urinarias febriles todos aquellos episodios registrados en los que existía presencia de fiebre, alteraciones del sedimento urinario y confirmación mediante urocultivo.
- El tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados tras la implementación de la Guía Clínica se ha realizado siguiendo las pautas recomendadas por dicha guía<sup>6</sup>.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados de Reflujo vesicoureteral primario siguiendo los siguientes criterios:

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con diagnóstico de RVU en CUMS tras hallazgo en ecografías prenatales de hidronefrosis o tras uno o varios episodios de infección urinaria febril.
- Pacientes entre 0 y 15 años de edad

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Duplicidad renoureteral
- Estenosis uretral
- Estenosis de la unión pieloureteral
- Agenesia renal unilateral
- Vejiga neurógena
- Extrofia vesical

## ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos clínicos se han recogido a través de la Historia clínica informatizada disponible en nuestro Hospital.

En el análisis descriptivo de la muestra global se han incluido todos aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, independientemente del tratamiento recibido.

Para la realización de los objetivos que tienen como finalidad analizar la efectividad y los factores pronósticos asociados a la terapia secuencial, se han seleccionado todos aquellos pacientes en los que, cumpliéndose los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, se ha realizado correctamente el algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto por la Guía Clínica (Anexo 1).

Para el análisis de los beneficios derivados de la Guía Clínica, se han dividido los pacientes en dos grupos (Grupo 1 y Grupo 2) en función del momento de diagnóstico, es decir, posterior al 2008, momento en el cual se publica la Guía Clínica, o antes del 2008.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

En los dos grupos de pacientes se analizaron los siguientes parámetros:

- Edad y sexo
- Motivo de diagnóstico
- Fecha de diagnóstico: fecha de realización de la primera CUMS

- Número de infecciones urinarias febriles (ITUs) previas al diagnóstico en aquellos pacientes diagnosticados por dicho motivo
- Grado de RVU al diagnóstico
- Evaluación de la función renal diferencial al diagnóstico
- Evaluación de las cicatrices renales al diagnóstico
- Tratamiento inicial (Profilaxis antibiótica y medidas higiénicas)
- Presencia de infecciones urinarias de repetición durante la evolución
- Tipo de intervención quirúrgica realizada en los casos intervenidos
- Presencia de síndrome de anomalías miciconales asociado
- Grado de RVU final
- Evaluación de la función renal diferencial durante la evolución
- Evaluación de las cicatrices renales durante la evolución

#### **MÉTODO ESTADÍSTICO** <sup>239-242</sup>

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido: PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

Para facilitar la exposición y comprensión de los resultados, el método estadístico empleado será expuesto en la Sección Resultados al inicio de cada apartado.





# Resultados

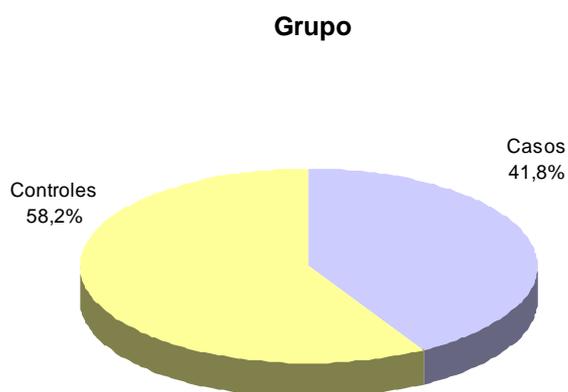


## I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En esta parte el objetivo fundamental ha sido describir las variables en estudio desde el punto de vista numérico y gráfico. Las variables en estudio se han descrito utilizando tablas de frecuencias y gráficos (de sectores y barras) para variables cualitativas; para las variables cuantitativas se han calculado medidas como el mínimo, máximo, media, mediana y desviación típica, y gráficos (histogramas). Se presentan las estadísticas descriptivas desagregadas en cada grupo y en el total de pacientes.

### 1.1.- Grupos:

	GRUPO	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Grupo 1 (post-2008)	124	41,8
Grupo 2 (pre-2008)	173	58,2
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>

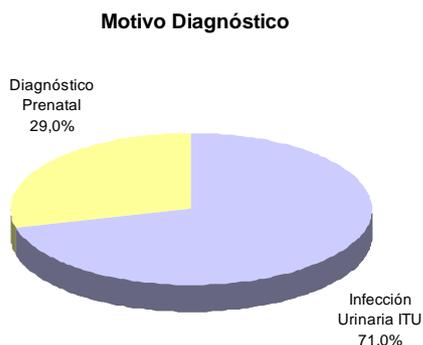


La muestra global se compone de 297 pacientes, con una proporción de 41.8 % de pacientes correspondientes al periodo 2008-2015 en el que se encuentra vigente la Guía Clínica y un 58.2% de pacientes diagnosticados y tratados antes del 2008. .

### 1.2. Motivo Diagnóstico:

#### 1.2.1. Análisis en la Muestra global

	MOTIVO DIAGNÓSTICO	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Infección Urinaria ITU	211	71,0
Diagnóstico Prenatal	86	29,0
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>

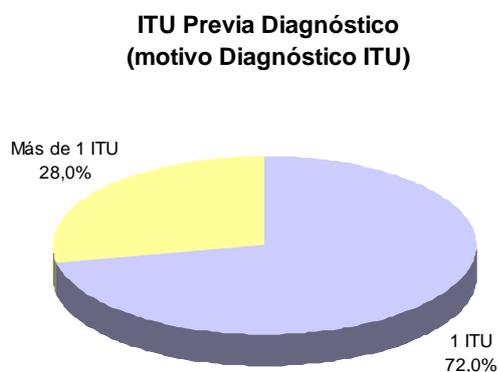


El 71% de los pacientes fueron diagnosticados de RVU primario a raíz de una infección urinaria febril, mientras que el 29% se diagnosticaron gracias al hallazgo de hidronefrosis en las ecografías prenatales.

### 1.2.2- Motivo de diagnóstico por ITU: Análisis de episodios

**ITU PREVIA DIAGNÓSTICO (MOTIVO DIAGNÓSTICO=ITU)**

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>1 ITU</b>	152	72,0
<b>Más de 1 ITU</b>	59	28,0
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>100,0</b>



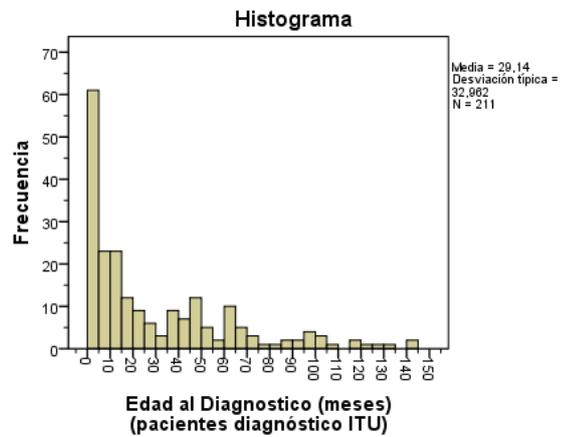
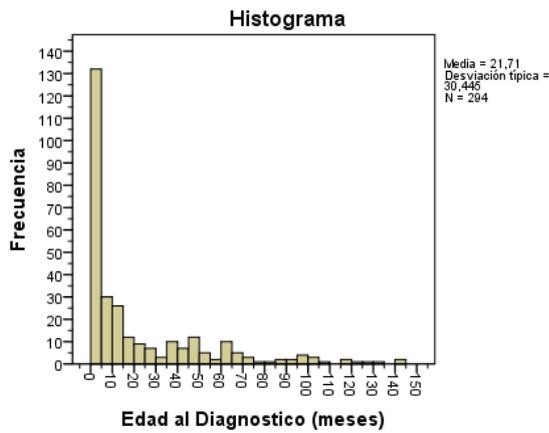
El 72% de los pacientes fueron diagnosticados tras el primer episodio de infección del tracto urinario mientras que en el 28% el diagnóstico se produjo tras varios episodios de ITU.

### 1.3.- Edad al Diagnóstico (meses):

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Edad</b>	294	0	144	7	21,71	30,44

La edad media al diagnóstico es de 21,71 meses. Si excluimos los pacientes con diagnóstico prenatal observamos que la media de diagnóstico se sitúa en los 29,14 meses

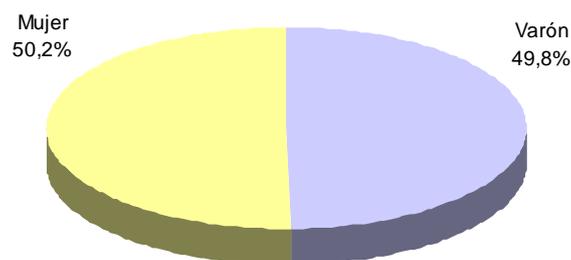
	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Edad</b>	211	0	144	14	29,14	32,96



#### 1.4.- Sexo:

<b>SEXO</b>		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Varón</b>	148	49,8
<b>Mujer</b>	149	50,2
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>

#### Sexo

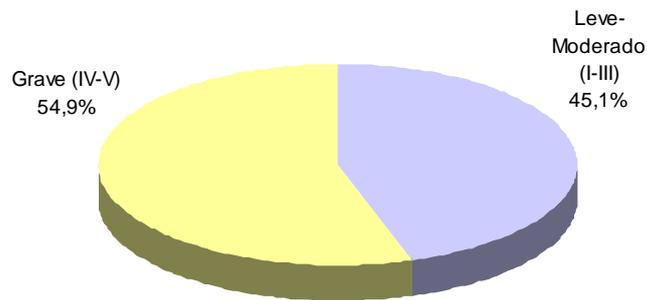


La proporción de varones y mujeres en nuestra muestra global es del 49,8% y del 50,2% respectivamente.

#### 1.5.- Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico:

<b>GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO</b>		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Leve-Moderado (I-III)</b>	133	45,1
<b>Grave (IV-V)</b>	162	54,9
<b>Total</b>	<b>295</b>	<b>100,0</b>

### Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico



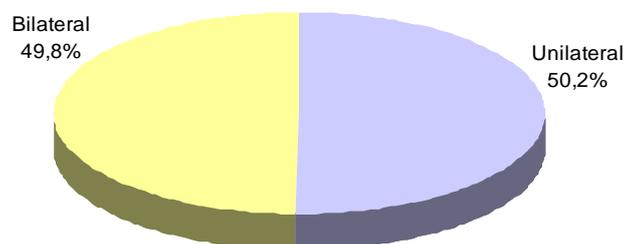
El 45,1% presentó RVU leve moderado al diagnóstico (Grados I-II-III) y el 54,9% RVU grave (Grados IV-V). En 2 pacientes no consta el grado de RVU al diagnóstico.

### 1.6.- Localización:

#### LOCALIZACIÓN

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Unilateral (1 unidad renal)</b>	149	50,2
<b>Bilateral (2 unidades renales)</b>	148	49,8
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>

#### Localización



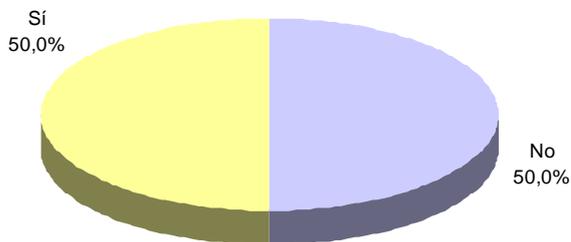
En cuanto a localización, el 50,2% de los pacientes presentaban RVU unilateral y el 49,8% RVU bilateral, lo que hace un total de 297 pacientes tratados y 445 unidades renales.

### 1.7.- Nefropatía al Diagnóstico:

#### NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
No	146	50,0
Sí	146	50,0
<b>Total</b>	<b>292</b>	<b>100,0</b>

#### Nefropatía al Diagnóstico



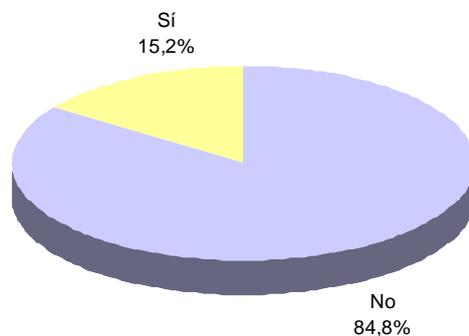
En el 50% de los pacientes estaba presente algún grado de daño renal.

### 1.8.- Síndrome de anomalías miccionales:

#### SÍNDROME DE ANOMALÍAS MICCIONALES

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
No	252	84,8
Sí	45	15,2
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>

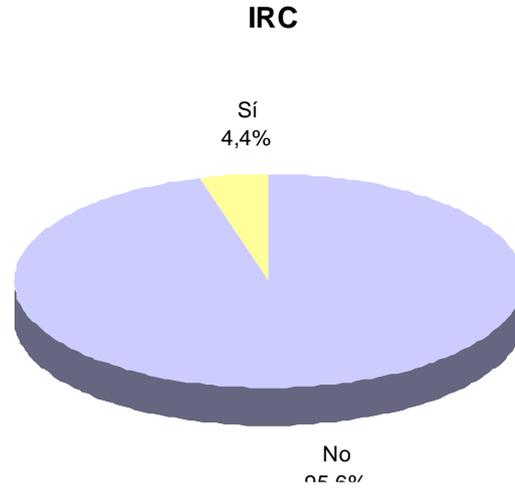
#### Anomalías Miccionales



En el 15,2 % de los pacientes se objetivó la presencia de Síndrome de Anomalías Miccionales.

### 1.9. Insuficiencia Renal Crónica:

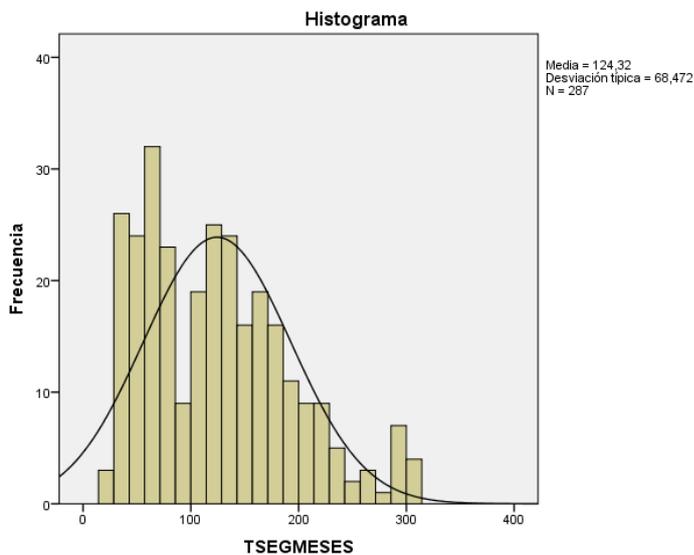
	IRC	
	Frecuencia	%
No	283	95,6
Sí	13	4,4
<b>Total</b>	<b>296</b>	<b>100,0</b>



El 4,4% de los pacientes de nuestra muestra evoluciono a Insuficiencia Renal Crónica.

### 1.10. Tiempo de seguimiento

Estadísticos descriptivos							
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
<b>TSEGMESES</b>	<b>287</b>	<b>287</b>	<b>27</b>	<b>314</b>	<b>124,32</b>	<b>68,472</b>	<b>4688,351</b>



El tiempo de seguimiento de la muestra global ha sido de 124,32 meses (~10,36 años)

## II. ANÁLISIS INFERENCIAL

### II.1.- ANÁLISIS SEGÚN SEXO

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ciertas variables según el Sexo, sobre la muestra global. El objetivo es determinar si el sexo está relacionado con factores de riesgo de mal pronóstico en nuestra muestra.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivariante para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de individuos (Varón/Mujer). Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si la variable en estudio es cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivariante se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.1.1.- Sexo – Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico.

SEXO	GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Leve-Moderado (I-III)	Grave (IV-V)	Total	
Varón	57 38,78%	90 61,22%	147 100,00%	0,040
Mujer	76 51,35%	72 48,65%	148 100,00%	
<b>Total</b>	133	162	295	

Viendo el p-valor=0,040 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Sexo y Grado de RVU al Diagnóstico. El porcentaje de pacientes que padecen Grado de RVU al Diagnóstico Grave es significativamente mayor en los varones.

### II.1.2.- Sexo – Nefropatía al Diagnóstico.

SEXO	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
Varón	54 37,24%	91 62,76%	145 100,00%	0,000
Mujer	92 62,59%	55 37,41%	147 100,00%	
<b>Total</b>	146	146	292	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Sexo y Nefropatía al Diagnóstico. Es decir, el porcentaje de pacientes que padecen Nefropatía al Diagnóstico es significativamente mayor en los varones.

### II.1.3.- Sexo – Motivo Diagnóstico.

GRUPO	MOTIVO DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	
Varón	86 58,11%	62 41,89%	148 100,00%	0,000
Mujer	125 83,89%	24 16,11%	149 100,00%	
<b>Total</b>	211	86	297	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Sexo y Motivo Diagnóstico. Es decir, el porcentaje de pacientes que padecen Diagnóstico Prenatal es significativamente mayor en los varones.

## II.2.- ANÁLISIS DEL PERFIL DE PACIENTE TRATADO MEDIANTE TERAPIA SECUENCIAL

En este apartado se va a analizar en primer lugar cuántos pacientes de nuestra muestra han sido sometidos a terapia secuencial y posteriormente si existen diferencias en ciertas variables según si se ha aplicado Terapia Secuencial Sí ó No, es decir, si existen diferencias significativas en cuanto al tipo de paciente en el que se optó por esta estrategia terapéutica. .

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivalente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de individuos (Terapia Secuencial Sí/No). Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita.

- Si la variable en estudio es cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o

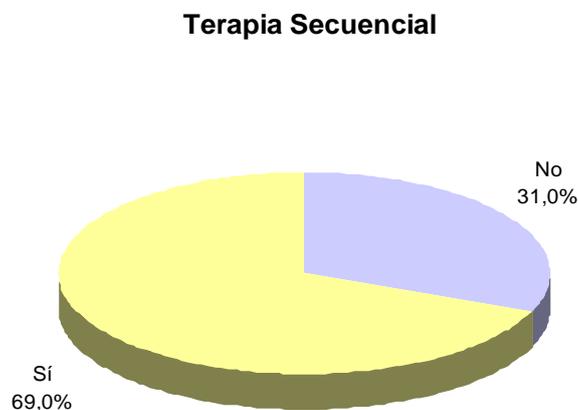
mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con  $*$ , son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.2.1.- Análisis descriptivo de la muestra (Terapia Secuencial):

El número de pacientes en los que se ha aplicado la terapia secuencial, ha sido de 205 pacientes.

TERAPIA SECUENCIAL		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
No	92	31,0
Sí	205	69,0
<b>Total</b>	<b>297</b>	<b>100,0</b>



### II.2.2- Análisis descriptivo e inferencial del tipo de paciente en el que se ha realizado terapia secuencial

#### II.2.2.1.- Terapia Secuencial – Motivo Diagnóstico.

TERAPIA SECUENCIAL	MOTIVO DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	
No	61 66,30%	31 33,70%	92 100,00%	0,285
Sí	150 73,17%	55 26,83%	205 100,00%	
<b>Total</b>	211	86	297	

Viendo el p-valor=0,285 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Terapia Secuencial y Motivo Diagnóstico. Es decir, que no existen diferencias en cuanto al tipo de pacientes en los que se aplicó terapia secuencial atendiendo a su motivo de diagnóstico.

### II.2.2.2. Terapia Secuencial – Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico.

TERAPIA SECUENCIAL	GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Leve-Moderado (I-III)	Grave (IV-V)	Total	
No	25 27,17%	67 72,83%	92 100,00%	0,000
Sí	108 53,20%	95 46,80%	203 100,00%	
<b>Total</b>	133	162	295	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Terapia Secuencial y Grado de RVU al Diagnóstico. Se observa en los porcentajes que los pacientes con Terapia Secuencial se asocian con Grado RVU Leve-Moderado, y los pacientes sin Terapia Secuencial se asocian con Grave. Es decir, el porcentaje de pacientes que padecen Grado de RVU al Diagnóstico Grave es significativamente mayor en el grupo de pacientes sin Terapia Secuencial.

### II.2.2.3.- Terapia Secuencial – Nefropatía al Diagnóstico.

TERAPIA SECUENCIAL	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	26 29,21%	63 70,79%	89 100,00%	0,000
Sí	120 59,11%	83 40,89%	203 100,00%	
<b>Total</b>	146	146	292	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Terapia Secuencial y Nefropatía al Diagnóstico.

Se observa en los porcentajes que los pacientes con Terapia Secuencial se asocian con valor No de Nefropatía al diagnóstico, y los pacientes sin Terapia Secuencial se asocian con valor Sí. Es decir, el porcentaje de pacientes que padecen Nefropatía al Diagnóstico es significativamente mayor en el grupo de pacientes sin Terapia Secuencial.

#### II.2.2.4.- Terapia Secuencial – ITU Previa Diagnóstico (sólo pacientes Motivo Diagnóstico = Infección Urinaria ITU).

TERAPIA SECUENCIAL	ITU PREVIA DIAGNÓSTICO (MOTIVO DIAGNÓSTICO=ITU)			Significación Chi-cuadrado
	1 ITU	Más de 1 ITU	Total	
No	39 63,93%	22 36,07%	61 100,00%	0,133
Sí	113 75,33%	37 24,67%	150 100,00%	
<b>Total</b>	152	59	211	

Viendo el p-valor=0,133 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Terapia Secuencial y nº de ITUs previas al diagnóstico, en los pacientes con diagnóstico de RVU por ITU. Es decir, que el número de ITUs previas al diagnóstico no está relacionado de forma significativa con el tipo de tratamiento realizado.

#### II.2.2.5.- Terapia Secuencial – Localización.

TERAPIA SECUENCIAL	LOCALIZACIÓN			Significación Chi-cuadrado
	Unilateral	Bilateral	Total	
No	40 43,48%	52 56,52%	92 100,00%	0,156
Sí	109 53,17%	96 46,83%	205 100,00%	
<b>Total</b>	149	148	297	

Viendo el p-valor=0,156 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Terapia Secuencial y Localización. Es decir, que la terapia secuencial se llevó a cabo independientemente de si es el paciente presentaba RVU bilateral o unilateral.

### II.2.2.6.- Terapia Secuencial – Síndrome de anomalías miccionales.

TERAPIA SECUENCIAL	SÍNDROME DE ANOMALÍAS MICCIONALES			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	81 88,04%	11 11,96%	92 100,00%	0,393
Sí	171 83,41%	34 16,59%	205 100,00%	
<b>Total</b>	252	45	297	

Viendo el p-valor=0,393 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Terapia Secuencial y Síndrome de anomalías miccionales. Es decir, que la terapia secuencial se realizó independientemente de si se trataba de un paciente con síndrome de anomalías miccionales o no.

### II.2.2.7.- Terapia Secuencial – Seguimiento

Estadísticos descriptivos							
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
<b>TSEGMESES</b>	198	272.2	107.647	124.32	115.83	60.57	3669.86
<b>N válido (según lista)</b>	198						

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes tratados mediante terapia secuencial ha sido de 115 meses (107-124), en torno a ~ 9.5 años.



## II.3.- RESULTADOS DE LA TERAPIA SECUENCIAL EN TÉRMINOS DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

En este apartado se van a determinar en primer lugar, los resultados obtenidos a largo plazo en los pacientes sometidos a terapia secuencial, midiendo el empeoramiento a través de:

- Empeoramiento de la Función Renal.
- Empeoramiento de las Cicatrices Renales.

Se va a realizar un análisis bivariante, donde se ha analizado la relación, si existiese, entre las tres variables que miden el empeoramiento (No/Sí) y los posibles factores de riesgo.

Como las variables objeto de estudio (Empeoramiento FR, Empeoramiento CR y Cirugía) son dicotómicas, si la variable contra la que se analiza es:

- Cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita. En algunos casos, también se proporciona el riesgo relativo.

- Cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivariante se muestra el número de individuos de cada grupo, la media y desviación típica, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.3.1.- Terapia Secuencial – Empeoramiento de las Cicatrices Renales.

TERAPIA SECUENCIAL	EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	50 62,50%	30 37,50%	80 100,00%	0,000
Sí	146 84,88%	26 15,12%	172 100,00%	
<b>Total</b>	196	56	252	

De los 205 pacientes sometidos a terapia secuencial, hemos obtenido datos en cuanto a evolución de las cicatrices renales en 172. De éstos, podemos observar que se ha producido una evolución desfavorable en el 15.12%.

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que hay un mayor porcentaje de pacientes con empeoramiento de las cicatrices renales en los pacientes en lo que no se siguió terapia secuencial, siendo esta diferencia significativa

#### II.3.1.1.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales en pacientes con Terapia Secuencial=No y Cirugía=Sí contra pacientes con Terapia Secuencial=Sí.

GRUPO DE PACIENTES	EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES			Significación Chi-Cuadrado
	No	Sí	Total	
Sin Terapia Secuencial y con Cirugía	39 58,21%	28 41,79%	67 100,00%	0,000
Con Terapia	146 84,88%	26 15,12%	172 100,00%	
<b>Total</b>	185	54	239	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Chi-Cuadrado se observa que existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y los Grupos de Pacientes. Se observa en los porcentajes que los pacientes en los que no se siguió terapia secuencial y se eligió cirugía como primera opción terapéutica se asocian con los pacientes que sufren empeoramiento de las cicatrices renales, y los pacientes con terapia secuencial se asocian con los que no sufren empeoramiento de las cicatrices renales. Es decir, el porcentaje de pacientes que sufren empeoramiento de las cicatrices renales es significativamente mayor en el grupo que no se siguió terapia Secuencial y se eligió cirugía como primera estrategia terapéutica, respecto de los que si se siguió terapia secuencial (41,79% vs 15,12%).

### II.3.1.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales en pacientes con Terapia Secuencial=No y Cirugía=No contra pacientes con Terapia Secuencial=Sí y Cirugía=Sí.

GRUPO DE PACIENTES	EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Sin Terapia Secuencial y sin Cirugía	11 84,62%	2 15,38%	13 100,00%	0,055
Con Terapia y con Cirugía	7 46,67%	8 53,33%	15 100,00%	
<b>Total</b>	18	10	28	

Viendo el p-valor=0,055 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y los Grupos de Pacientes. Es decir, que independientemente de pertenecer al grupo de pacientes en los que no se siguió terapia secuencial y no se eligió cirugía como primera estrategia terapéutica o de pertenecer a los que sí se siguió terapia secuencial y sí se eligió cirugía, existe la misma probabilidad de padecer empeoramiento de las cicatrices renales. Únicamente añadir el p\_valor no es significativo pero está muy cerca del punto crítico 0,05, y además este test ha sido calculado con no muchos casos, por tanto es más difícil que se obtengan resultados significativos, si comparamos con el realizado en el punto II.3.1.2.

### II.3.2.- Terapia Secuencial – Empeoramiento de la Función Renal.

TERAPIA SECUENCIAL	EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	55 68,75%	25 31,25%	80 100,00%	0,005
Sí	146 84,88%	26 15,12%	172 100,00%	
<b>Total</b>	201	51	252	

De los 205 pacientes sometidos a terapia secuencial, hemos obtenido datos en cuanto a evolución de función renal en 172. De éstos, podemos observar que se ha producido una evolución desfavorable en el 15.12%.

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que hay un mayor porcentaje de pacientes con empeoramiento de la función renal en los pacientes en lo que no se siguió terapia secuencial, siendo esta diferencia significativa.

### II.3.2.1.- Empeoramiento de la Función Renal en pacientes con Terapia Secuencial=No y Cirugía=Sí contra pacientes con Terapia Secuencial=Sí.

GRUPO DE PACIENTES	EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			Significación
	No	Sí	Total	Chi-Cuadrado
Sin Terapia Secuencial y con Cirugía	44	23	67	0,002
	65,67%	34,33%	100,00%	
Con Terapia	146	26	172	
	84,88%	15,12%	100,00%	
<b>Total</b>	190	49	239	

Viendo el p-valor=0,002 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Chi-Cuadrado se observa que existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y los Grupos de Pacientes. Se observa en los porcentajes que los pacientes en los que no se siguió terapia secuencial y se eligió cirugía se asocian con los pacientes que sufren empeoramiento de la función renal, y los pacientes con terapia secuencial se asocian con los que no sufren empeoramiento de la función renal. Es decir, el porcentaje de pacientes que sufren empeoramiento de la función renal es significativamente mayor en el grupo que no se siguió Terapia Secuencial y sí se eligió Cirugía como primera estrategia terapéutica, respecto de los que si se siguió Terapia secuencial (34,33% vs 15,12%).

### II.3.2.2.- Empeoramiento de la Función Renal en pacientes con Terapia Secuencial=No y Cirugía=No contra pacientes con Terapia Secuencial=Sí y Cirugía=Sí.

GRUPO DE PACIENTES	EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			Significación
	No	Sí	Total	Fisher
Sin Terapia Secuencial y sin Cirugía	11	2	13	0,396
	84,62%	15,38%	100,00%	
Con Terapia y con Cirugía	10	5	15	
	66,67%	33,33%	100,00%	
<b>Total</b>	21	7	28	

Viendo el p-valor=0,396 ( $> 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y los Grupos de Pacientes. Es decir, que independientemente de pertenecer al grupo de pacientes en los que no se siguió terapia secuencial y no se eligió cirugía como primera estrategia terapéutica o de pertenecer a los que sí se siguió terapia secuencial y sí se eligió cirugía, existe la misma probabilidad de padecer empeoramiento de la función Renal. Únicamente añadir que este test ha sido calculado con no muchos casos, por tanto es más difícil que se obtengan resultados significativos, si comparamos con el realizado en el punto II.3.2.1.

## II.4.- FACTORES DE RIESGO DE EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL (EN LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL)

A continuación, analizaremos los posibles factores de riesgo de empeoramiento de los pacientes sometidos a Terapia Secuencial. Los posibles factores de riesgo analizados son: Sexo, Motivo de diagnóstico, Grado de reflujo, Localización, Nefropatía al diagnóstico, Síndrome de anomalías miccionales.

La metodología empleada corresponde a la indicada en el apartado II.3

### II.4.1.- Empeoramiento de la Función Renal – Sexo (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	SEXO			Significación
	Varón	Mujer	Total	Chi-cuadrado
No	66 45,21%	80 54,79%	146 100,00%	0,336
Sí	15 57,69%	11 42,31%	26 100,00%	
<b>Total</b>	81	91	172	

Viendo el p-valor=0,336 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Sexo. Es decir, que independientemente de que el sexo sea varón o mujer, existe la misma probabilidad de sufrir empeoramiento de la función renal.

### II.4.2.- Empeoramiento de la Función Renal – Motivo Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	MOTIVO DIAGNÓSTICO		Total	Significación
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	Chi-cuadrado
No	114 78,08%	32 21,92%	146 100,00%	0,464
Sí	18 69,23%	8 30,77%	26 100,00%	
<b>Total</b>	132	40	172	

Viendo el p-valor=0,464 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y el Motivo de Diagnóstico. Es decir, que independientemente del motivo de diagnóstico, el porcentaje con empeoramiento de la función renal es similar.

#### II.4.3.- Empeoramiento de la Función Renal – Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO			Significación
	Leve-Moderado (I-III)	Grave (IV-V)	Total	Chi-cuadrado
No	78 53,42%	68 46,58%	146 100,00%	0,120
Sí	9 34,62%	17 65,38%	26 100,00%	
<b>Total</b>	87	85	172	

Viendo el p-valor=0,120 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y el Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico. Es decir, el grado de RVU al diagnóstico no se asocia con el empeoramiento de la función renal.

#### II.4.4.- Empeoramiento de la Función Renal – Localización (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	LOCALIZACIÓN			Significación
	Unilateral	Bilateral	Total	Chi-cuadrado
No	81 55,48%	65 44,52%	146 100,00%	0,304
Sí	11 42,31%	15 57,69%	26 100,00%	
<b>Total</b>	92	80	172	

Viendo el p-valor=0,304 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y la Localización. Es decir, el empeoramiento de la función renal no se asocia con la localización uni o bilateral del RVU.

#### II.4.5.- Empeoramiento de la Función Renal – Nefropatía al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación
	No	Sí	Total	Chi-cuadrado
No	91 62,33%	55 37,67%	146 100,00%	0,005
Sí	8 30,77%	18 69,23%	26 100,00%	
<b>Total</b>	99	73	172	

Viendo el p-valor=0,005 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Nefropatía al Diagnóstico. Se observa en los porcentajes que los pacientes con empeoramiento de la función renal se asocian con valor Sí de nefropatía al diagnóstico, y los pacientes sin empeoramiento de la función Renal se asocian con valor No. Es decir, el porcentaje de pacientes que padecen empeoramiento de la función renal es significativamente mayor en el grupo con nefropatía al diagnóstico.

#### II.4.6.- Empeoramiento de la Función Renal – Síndrome de anomalías miccionales (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	SÍNDROME DE ANOMALÍAS MICCIONALES			Significación
	No	Sí	Total	Chi-cuadrado
No	120 82,19%	26 17,81%	146 100,00%	0,207
Sí	18 69,23%	8 30,77%	26 100,00%	
<b>Total</b>	138	34	172	

Viendo el p-valor=0,207 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre empeoramiento de la función renal y síndrome de anomalías miccionales.



## II.5.- FACTORES DE RIESGO DE EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES (EN LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL)

### II.5.1.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Sexo (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	SEXO			Significación
	Varón	Mujer	Total	Chi-cuadrado
No	68 46,58%	78 53,42%	146 100,00%	0,913
Sí	13 50,00%	13 50,00%	26 100,00%	
<b>Total</b>	81	91	172	

Viendo el p-valor=0,913 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Sexo. Es decir, que independientemente de que el sexo sea varón o mujer, existe la misma probabilidad de sufrir empeoramiento de las cicatrices renales.

### II.5.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Motivo Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	MOTIVO DIAGNÓSTICO			Significación
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	Chi-cuadrado
No	113 77,40%	33 22,60%	146 100,00%	0,819
Sí	19 73,08%	7 26,92%	26 100,00%	
<b>Total</b>	132	40	172	

Viendo el p-valor=0,819 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y el Motivo de Diagnóstico. Es decir, que el motivo de diagnóstico no se asocia con el empeoramiento de las cicatrices renales.

### II.5.3.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Leve-Moderado (I-III)	Grave (IV-V)	Total	
No	77 52,74%	69 47,26%	146 100,00%	0,259
Sí	10 38,46%	16 61,54%	26 100,00%	
<b>Total</b>	87	85	172	

Viendo el p-valor=0,259 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y el Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico.

### II.5.4.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Localización (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	LOCALIZACIÓN			Significación Chi-cuadrado
	Unilateral	Bilateral	Total	
No	82 56,16%	64 43,84%	146 100,00%	0,146
Sí	10 38,46%	16 61,54%	26 100,00%	
<b>Total</b>	92	80	172	

Viendo el p-valor=0,146 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y la Localización.

### II.5.5.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Nefropatía al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación
	No	Sí	Total	Chi-cuadrado
No	87 59,59%	59 40,41%	146 100,00%	0,288
Sí	12 46,15%	14 53,85%	26 100,00%	
<b>Total</b>	99	73	172	

Viendo el p-valor=0,288 (>0,05)) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la las Cicatrices Renales y Nefropatía al Diagnóstico.

### II.5.6.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Síndrome de anomalías miccionales (Terapia Secuencial=Sí).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	SÍNDROME DE ANOMALÍAS MICCIONALES			Significación
	No	Sí	Total	Chi-cuadrado
No	119 81,51%	27 18,49%	146 100,00%	0,467
Sí	19 73,08%	7 26,92%	26 100,00%	
<b>Total</b>	138	34	172	

Viendo el p-valor=0,467 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Síndrome de anomalías miccionales.



## II.6.- RELACIÓN ENTRE EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES Y FUNCIÓN RENAL

En este apartado se va a analizar si existe asociación entre el empeoramiento de las Cicatrices Renales y el empeoramiento de la Función Renal. Se va a estudiar tanto conjuntamente todos los datos de la muestra, como según el Motivo de Diagnóstico.

Los test utilizados son los siguientes:

- Al ser todas las variables en estudio cualitativas, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltará en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.4.1.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Empeoramiento de la Función Renal.

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	183 93,37%	13 6,63%	196 100,00%	<b>0,000</b>
Sí	18 32,14%	38 67,86%	56 100,00%	
<b>Total</b>	201	51	252	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Empeoramiento de la Función Renal. Se observa en los porcentajes que las pacientes que sufren empeoramiento de las cicatrices renales se asocian con los pacientes que también empeoran la función renal, y los pacientes que no empeoran las cicatrices renales se asocian con los pacientes que tampoco empeoran la función renal.

#### II.4.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Empeoramiento de la Función Renal (pacientes Motivo Diagnóstico= Infección Urinaria ITU).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES		MOTIVO DIAGNÓSTICO=ITU			Significación Chi-cuadrado
		EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			
		No	Sí	Total	
No		141 94,63%	8 5,37%	149 100,00%	0,000
Sí		14 36,84%	24 63,16%	38 100,00%	
Total		155	32	187	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Empeoramiento de la Función Renal, en los pacientes con Motivo de Diagnóstico Infección Urinaria ITU. Se observa en los porcentajes que las pacientes que sufren empeoramiento de las cicatrices renales se asocian con los pacientes que también empeoran la función renal, y los pacientes que no empeoran las cicatrices Renales se asocian con los pacientes que tampoco empeoran la función Renal.

#### II.4.3.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Empeoramiento de la Función Renal (pacientes Motivo Diagnóstico= Diagnóstico Prenatal).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES		MOTIVO DIAGNÓSTICO=DIAGNÓSTICO PRENATAL			Significación Chi-cuadrado
		EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL			
		No	Sí	Total	
No		42 89,36%	5 10,64%	47 100,00%	0,000
Sí		4 22,22%	14 77,78%	18 100,00%	
Total		46	19	65	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Empeoramiento de la Función Renal, en los pacientes cuyo Motivo de Diagnóstico es Diagnóstico Prenatal. Se observa en los porcentajes que las pacientes que sufren empeoramiento de las cicatrices Renales se asocian con los pacientes que también empeoran la función Renal, y los pacientes que no empeoran las cicatrices Renales se asocian con los pacientes que tampoco empeoran la función Renal.

## II.7.- FACTORES DE RIESGO DE CIRUGÍA ANTI RVU, EN LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL

En este apartado vamos a analizar que factores se asocian con la necesidad de cirugía en los pacientes sometidos a terapia secuencial, es decir, vamos a analizar qué pacientes tienen mayor riesgo de precisar escalonamiento en el algoritmo terapéutico o *step-up*.

### II.7.1.- Cirugía Anti RVU – Sexo (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	SEXO			Significación
	Varón	Mujer	Total	Chi-cuadrado
No	93 49,21%	96 50,79%	189 100,00%	0,523
Sí	6 37,50%	10 62,50%	16 100,00%	
<b>Total</b>	99	106	205	

Viendo el p-valor=0,523 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y Sexo. Es decir, que independientemente de que el sexo sea varón o mujer, existe la misma probabilidad de necesitar cirugía Anti RVU.

### II.7.2.- Cirugía Anti RVU – Motivo Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	MOTIVO DIAGNÓSTICO			Significación
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	Fisher
No	137 72,49%	52 27,51%	189 100,00%	0,566
Sí	13 81,25%	3 18,75%	16 100,00%	
<b>Total</b>	150	55	205	

Viendo el p-valor=0,566 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y el Motivo de Diagnóstico. Es decir, la necesidad de cirugía no se asocia con el motivo de diagnóstico.

### II.7.3.- Cirugía Anti RVU – Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	GRADO DE REFLUJO RVU AL DIAGNÓSTICO			Significación
	Leve-Moderado (I-III)	Grave (IV-V)	Total	Chi-cuadrado
No	105 56,15%	82 43,85%	187 100,00%	0,009
Sí	3 18,75%	13 81,25%	16 100,00%	
<b>Total</b>	108	95	203	

Viendo el p-valor=0,009 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Cirugía Anti RVU y el Grado de Reflujo RVU al Diagnóstico. Se observa en los porcentajes que los pacientes sin cirugía Anti RVU se asocian con grado de RVU leve-moderado, y los pacientes con cirugía Anti RVU se asocian con RVU grave. Es decir, el porcentaje de pacientes que necesitan cirugía Anti RVU es significativamente mayor en el grupo de pacientes que padecen grados IV-V de RVU al diagnóstico.

### II.7.4.- Cirugía Anti RVU – Localización (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	LOCALIZACIÓN			Significación
	Unilateral	Bilateral	Total	Chi-cuadrado
No	104 55,03%	85 44,97%	189 100,00%	0,117
Sí	5 31,25%	11 68,75%	16 100,00%	
<b>Total</b>	109	96	205	

Viendo el p-valor=0,117 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y la Localización. Es decir, que independientemente de que la localización sea unilateral o bilateral, existe la misma probabilidad de necesitar cirugía Anti RVU.

### II.7.5.- Cirugía Anti RVU – Nefropatía al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación
	No	Sí	Total	Chi-cuadrado
No	114 60,96%	73 39,04%	187 100,00%	0,117
Sí	6 37,50%	10 62,50%	16 100,00%	
<b>Total</b>	120	83	203	

Viendo el p-valor=0,117 (>0,05)) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y Nefropatía al Diagnóstico. Es decir, que independientemente de que se padezca o no nefropatía al diagnóstico, existe la misma probabilidad de necesitar cirugía Anti RVU.

#### II.7.6.- Cirugía Anti RVU – Síndrome de anomalías miccionales (Terapia Secuencial=Sí).

CIRUGÍA ANTI RVU	SÍNDROME DE ANOMALÍAS MICCIONALES			Significación
	No	Sí	Total	Fisher
No	160 84,66%	29 15,34%	189 100,00%	0,151
Sí	11 68,75%	5 31,25%	16 100,00%	
Total	171	34	205	

Viendo el p-valor=0,151 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y Síndrome de anomalías miccionales. Es decir, que independientemente de que se padezca o no síndrome de anomalías miccionales, existe la misma probabilidad de necesitar cirugía Anti RVU.

#### II.7.7.- Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí y más de 1 ITUS tras el Diagnóstico).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación
	No	Sí	Total	Fisher
No	5 33,33%	10 66,67%	15 100,00%	1,000
Sí	1 20,00%	4 80,00%	5 100,00%	
Total	6	14	20	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía. Es decir, el deterioro de la función renal es independiente de si se realiza o no cirugía Anti RVU, en los pacientes con terapia secuencial y más de una ITU tras el diagnóstico.

**II.7.8- Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí y más de 1 ITUS tras el Diagnóstico).**

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación <i>Fisher</i>
	No	Sí	Total	
No	3 30,00%	7 70,00%	10 100,00%	1,000
Sí	3 30,00%	7 70,00%	10 100,00%	
<b>Total</b>	6	14	20	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía, en los pacientes con Terapia secuencial y más de una ITU tras el diagnóstico. Es decir, el empeoramiento de las Cicatrices Renales existe con la misma probabilidad independientemente de necesitar Cirugía Anti RVU, en los pacientes con Terapia secuencial y más de una ITU tras el diagnóstico.

## II.8- RELACIÓN ENTRE EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES, FUNCIÓN RENAL Y CIRUGÍA (EN LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL Y 2 ITUS TRAS EL DIAGNÓSTICO)

En este apartado se va a analizar si existe asociación entre el empeoramiento de las Cicatrices Renales, el empeoramiento de la Función Renal y número de ITUs tras el diagnóstico en función de la necesidad de cirugía, en los pacientes con Terapia Secuencial y dos ITUS tras el diagnóstico. Se va a estudiar tanto conjuntamente todos los datos de la muestra, como según la presencia de Nefropatía al diagnóstico.

Los test utilizados son los siguientes:

- Al ser todas las variables en estudio cualitativas, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.8.1- Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí y 2 ITUS tras el Diagnóstico).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación
	No	Sí	Total	Fisher
No	5 62,50%	3 37,50%	8 100,00%	1,000
Sí	1 100,00%	0 0,00%	1 100,00%	
Total	6	3	9	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía, en los pacientes con Terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico. Es decir, que independientemente de si se realiza cirugía Anti RVU, existe la misma probabilidad de presentar deterioro de la función renal, en los pacientes con terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico. De todos modos, estas conclusiones hay que tomarlas con precaución puesto que se han calculado con pocos datos.

### II.8.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí y 2 ITUS tras el Diagnóstico).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación <i>Fisher</i>
	No	Sí	Total	
No	3 50,00%	3 50,00%	6 100,00%	0,464
Sí	3 100,00%	0 0,00%	3 100,00%	
<b>Total</b>	6	3	9	

Viendo el p-valor=0,464 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía, en los pacientes con Terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico. Es decir, que independientemente de si se realiza cirugía Anti RVU, existe la misma probabilidad de presentar progresión de las cicatrices renales, en los pacientes con terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico. De todos modos, estas conclusiones hay que tomarlas con precaución puesto que se han calculado con pocos datos.

### II.8.3.- Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí, 2 ITUS tras el Diagnóstico y Nefropatía al Diagnóstico=No).

NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO=NO				
EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación <i>Fisher</i>
	No	Sí	Total	
No	5 100,00%	0 0,0%	5 100,00%	-
Sí	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	
<b>Total</b>	5	0	5	

No se puede aplicar el test porque ambas variables son una constante: todos los casos son empeoramiento de la función renal igual a no y cirugía igual a no.

**I.8.4.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí, 2 ITUS tras el Diagnóstico y Nefropatía al Diagnóstico=No).**

NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO=NO				Significación Fisher
EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	CIRUGÍA ANTI RVU			
	No	Sí	Total	
No	3 100,00%	0 0,00%	3 100,00%	-
Sí	2 100,00%	0 0,00%	2 100,00%	
<b>Total</b>	5	0	5	

No se puede aplicar el test porque la variable Cirugía es una constante: todos los casos son cirugía igual a no.

**II.8.5.- Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí, 2 ITUS tras el Diagnóstico y Nefropatía al Diagnóstico= Sí).**

NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO=SÍ				Significación Fisher
EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	CIRUGÍA ANTI RVU			
	No	Sí	Total	
No	0 0,00%	3 100,00%	3 100,00%	0,250
Sí	1 100,00%	0 0,00%	1 100,00%	
<b>Total</b>	1	3	4	

Viendo el p-valor=0,250 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Cirugía, en los pacientes con Terapia secuencial, 2 ITUS tras el diagnóstico y con presencia de Nefropatía al diagnóstico. Es decir, que independientemente de si se realiza cirugía Anti RVU, existe la misma probabilidad de presentar deterioro de la función renal, en los pacientes con terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico en los pacientes con daño renal al diagnóstico. De todos modos, estas conclusiones hay que tomarlas con precaución puesto que se han calculado con pocos datos.

**II.8.6.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía Anti RVU (Terapia Secuencial=Sí, 2 ITUS tras el Diagnóstico y Nefropatía al Diagnóstico= Sí).**

NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO=SÍ				Significación Fisher
EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	CIRUGÍA ANTI RVU			
	No	Sí	Total	
No	0 0,00%	3 100,00%	3 100,00%	0,250
Sí	1 100,00%	0 0,00%	1 100,00%	
<b>Total</b>	1	3	4	

Viendo el p-valor=0,250 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Cirugía, en los pacientes con Terapia secuencial, 2 ITUS tras el diagnóstico y con presencia de Nefropatía al diagnóstico. Es decir, Es decir, que independientemente de si se realiza cirugía Anti RVU, existe la misma probabilidad de presentar progresión de las cicatrices renales, en los pacientes con terapia secuencial y 2 ITUS tras el diagnóstico. De todos modos, estas conclusiones hay que tomarlas con precaución puesto que se han calculado con pocos datos.

## II.9- ANÁLISIS DE FACTORES DE MAL PRONÓSTICO PARA LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL Y MOTIVO DE DIAGNÓSTICO INFECCIÓN URINARIA ITU

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ciertas variables para los pacientes con Terapia Secuencial y que el Motivo de Diagnóstico sea Infección Urinaria ITU.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivariante para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre las variables. Los test utilizados son los siguientes:

- Si las variables en estudio son ambas cualitativas, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

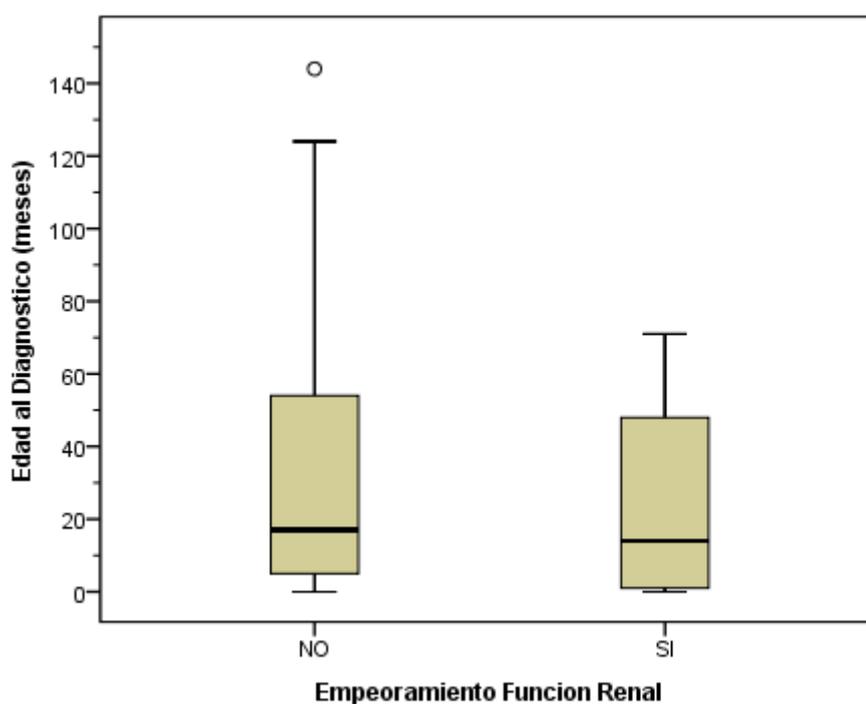
Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si las variables en estudio una es cualitativa y la otra cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivariante se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

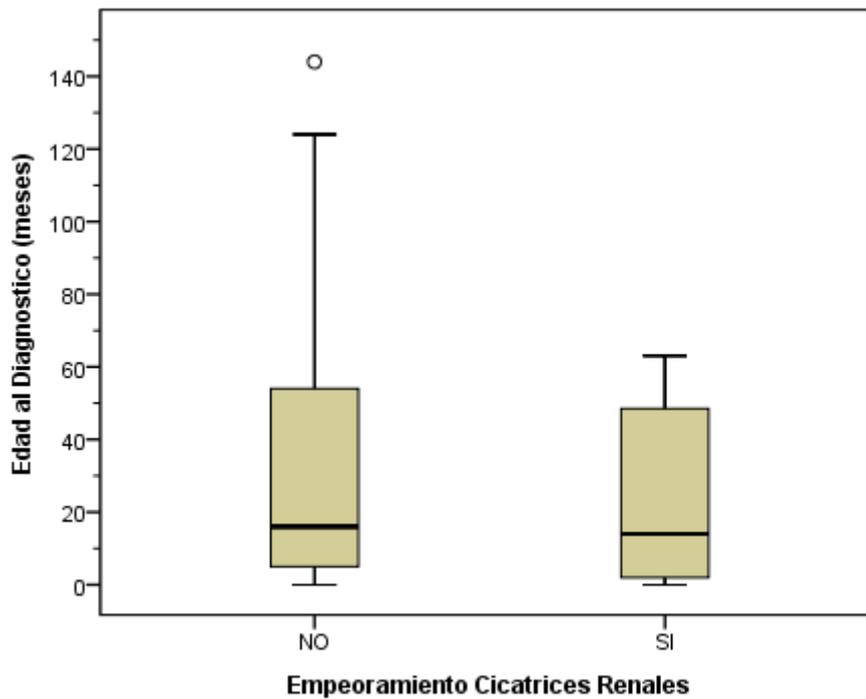
**II.9.1.- Empeoramiento de la Función Renal – Edad al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).**



EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	EDAD AL DIAGNÓSTICO (meses)				Significación Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	114	32,61	33,65	17,00	0,142
Sí	18	21,44	23,89	14,00	
<b>TOTAL</b>	<b>132</b>	<b>31,08</b>	<b>32,65</b>	<b>15,50</b>	

Viendo el p-valor=0,142 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en la Edad al diagnóstico según si es produce o no Empeoramiento de la Función Renal, para los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU.

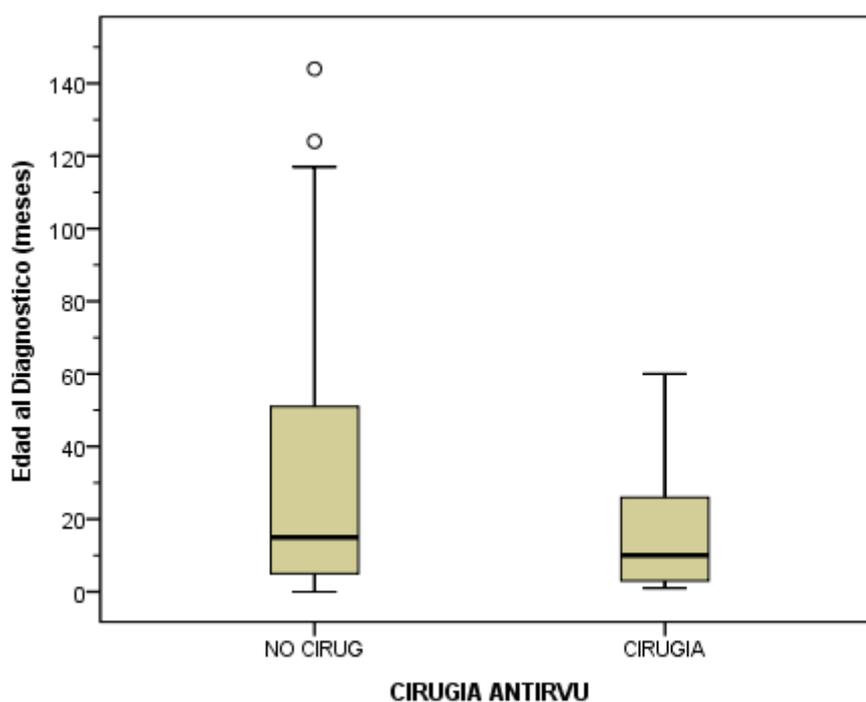
**II.9.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Edad al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).**



EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	EDAD AL DIAGNÓSTICO (meses)				Significación Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	113	32,47	33,77	16,00	0,117
Sí	19	22,84	24,00	14,00	
<b>TOTAL</b>	<b>132</b>	<b>31,08</b>	<b>32,65</b>	<b>15,50</b>	

Viendo el p-valor=0,117 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en la Edad al diagnóstico según si es produce o no Empeoramiento de las Cicatrices Renales, para los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU.

**II.9.3.- Cirugía Anti RVU – Edad al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).**



CIRUGÍA ANTI RVU	EDAD AL DIAGNÓSTICO (meses)				Significación Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
No	137	30,93	32,97	15,00	0,223
Sí	13	17,23	17,87	10,00	
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>29,74</b>	<b>32,14</b>	<b>14,00</b>	

Viendo el p-valor=0,223 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que no existen diferencias significativas en la Edad al diagnóstico según si se necesita o no Cirugía Anti RVU, para los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU.

#### II.9.4.- Empeoramiento de la Función Renal y ITU Previa Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	ITU PREVIA DIAGNÓSTICO			Significación <i>Fisher</i>
	1 ITU	Más de 1 ITU	Total	
No	89 78,07%	25 21,93%	114 100,00%	1,000
Sí	14 77,78%	4 22,22%	18 100,00%	
<b>Total</b>	103	29	132	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y nº de ITUs Previas al Diagnóstico, en los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU. Es decir, que el número de ITUS previas al diagnóstico no se asocia con mayor probabilidad de sufrir empeoramiento de la función renal, en los pacientes con terapia secuencial y cuyo motivo de diagnóstico es la infección urinaria.

#### II.9.5.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales y ITU Previa Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	ITU PREVIA DIAGNÓSTICO			Significación <i>Fisher</i>
	1 ITU	Más de 1 ITU	Total	
No	89 78,76%	24 21,24%	113 100,00%	0,565
Sí	14 73,68%	5 26,32%	19 100,00%	
<b>Total</b>	103	29	132	

Viendo el p-valor=0,565 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y nº de ITU Previa al Diagnóstico, en los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU. Es decir, que el número de ITUS previas al diagnóstico no se asocia con mayor probabilidad de sufrir progresión de las cicatrices renales, en los pacientes con terapia secuencial y cuyo motivo de diagnóstico es la infección urinaria.

**II.9.6.- Cirugía Anti RVU y ITU Previa Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Infección Urinaria ITU).**

CIRUGÍA ANTI RVU	ITU PREVIA DIAGNÓSTICO			Significación <i>Fisher</i>
	1 ITU	Más de 1 ITU	Total	
No	103	34	137	1,000
	75,18%	24,82%	100,00%	
Sí	10	3	13	
	76,92%	23,08%	100,00%	
<b>Total</b>	113	37	150	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Cirugía Anti RVU y nº de ITU Previa al Diagnóstico, en los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Infección Urinaria ITU. Es decir, que independientemente del nº de ITUS previas al diagnóstico, existe la misma probabilidad de necesitar cirugía Anti RVU, en los pacientes con terapia secuencial y cuyo motivo de diagnóstico es una infección urinaria.

## II.10 - ANÁLISIS DE FACTORES DE MAL PRONÓSTICO PARA LOS PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL Y MOTIVO DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ciertas variables para los pacientes con Terapia Secuencial y que el Motivo de Diagnóstico sea Diagnóstico Prenatal.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivalente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre las variables. Los test utilizados son los siguientes:

- Puesto que todas las variables en estudio son cualitativas, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltaré en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### II.10.1.- Empeoramiento de la Función Renal – Nefropatía al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Diagnóstico Prenatal).

EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación <i>Fisher</i>
	No	Sí	Total	
No	12 37,50%	20 62,50%	32 100,00%	0,236
Sí	1 12,50%	7 87,50%	8 100,00%	
Total	13	27	40	

Viendo el p-valor=0,236 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de la Función Renal y Nefropatía al Diagnóstico, en los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Diagnóstico Prenatal. Es decir, que el empeoramiento de la función renal en los pacientes con diagnóstico prenatal tratados mediante terapia secuencial no está asociado a la presencia o no de daño renal congénito.

**II.10.2.- Empeoramiento de las Cicatrices Renales – Nefropatía al Diagnóstico (Terapia Secuencial=Sí, Motivo Diagnóstico=Diagnóstico Prenatal).**

EMPEORAMIENTO DE LAS CICATRICES RENALES	NEFROPATÍA AL DIAGNÓSTICO			Significación <i>Fisher</i>
	No	Sí	Total	
No	11 33,33%	22 66,67%	33 100,00%	1,000
Sí	2 28,57%	5 71,43%	7 100,00%	
<b>Total</b>	13	27	40	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre Empeoramiento de las Cicatrices Renales y Nefropatía al Diagnóstico, en los pacientes con Terapia Secuencial y cuyo Motivo de diagnóstico es Diagnóstico Prenatal. Es decir, que la progresión de las cicatrices renales en los pacientes con diagnóstico prenatal tratados mediante terapia secuencial no está asociado a la presencia o no de daño renal congénito.

### III- BENEFICIOS DE IMPLANTACIÓN DE LA GUÍA CLÍNICA

#### III.1.- ANÁLISIS POR GRUPOS 1 (POST-2008) Y 2 (PRE-2008)

En este apartado se va a analizar si existen diferencias en los resultados obtenidos en ciertas variables según si se pertenece al grupo 1 ó 2.

Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivalente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre ambos grupos de individuos (Grupo 1/Grupo 2). Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

- Si la variable en estudio es cuantitativa, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas), sino se utilizarán la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para cada comparación bivalente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

Los gráficos de cajas se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los bigotes, las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información

sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con  $\circ$ , son los que están fuera de los bigotes (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente)) y los valores extremos (marcados con  $*$ , son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

### III.1.1.- Grupo – Motivo Diagnóstico.

GRUPO	MOTIVO DIAGNÓSTICO			Significación Chi-cuadrado
	Infección Urinaria ITU	Diagnóstico Prenatal	Total	
1	74 59,68%	50 40,32%	124 100,00%	0,000
2	137 79,19%	36 20,81%	173 100,00%	
<b>Total</b>	74	50	124	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Grupo y Motivo Diagnóstico. Se observa en los porcentajes que el grupo 1 se asocia con diagnóstico prenatal, y el grupo 2 se asocia con infección urinaria como motivo de diagnóstico. Es decir, el porcentaje de pacientes con diagnóstico prenatal es significativamente mayor en el grupo 1.

### III.1.2.- Grupo – Terapia Secuencial.

GRUPO	TERAPIA SECUENCIAL			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
1	36 29,03%	88 70,97%	124 100,00%	0,627
2	56 32,37%	117 67,63%	173 100,00%	
<b>Total</b>	92	205	297	

Viendo el p-valor=0,627 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Grupo y Terapia Secuencial. Es decir, no existen diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes tratados con terapia secuencial en ambos grupos.

### III.1.3.- Grupo – Cirugía Anti RVU.

GRUPO	CIRUGÍA ANTI RVU			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
1	85 68,55%	39 31,45%	124 100,00%	1,000
2	118 68,21%	55 31,79%	173 100,00%	
<b>Total</b>	203	94	297	

Viendo el p-valor=1,000 (>0,05) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre Grupo y Cirugía Anti RVU. Es decir, que no existen diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes que ha precisado tratamiento quirúrgico del RVU.

### III.1.4.- Grupo – Tipo Cirugía.

GRUPO	TIPO CIRUGÍA				Total	Significación Chi-cuadrado
	No cirugía de ningún tipo	Sí, Cirugía Endoscópica	Sí, Cirugía Abierta	Sí, ambas Cirugías (Endoscópica + Abierta)		
1	85 68,55%	31 25,00%	4 3,23%	4 3,23%	124 100,00%	-
2	118 68,21%	24 13,87%	31 17,92%	0 0,00%	173 100,00%	
<b>Total</b>	203	55	35	4	297	

No se puede aplicar el test debido a la escasez de datos en Ambas Cirugías, por tanto, es necesario agrupar categorías o eliminar esa categoría. Se van a realizar dos análisis: A) Eliminando categoría Ambas Cirugías; y B) Agrupando las categorías Ambas cirugías y Cirugía Endoscópica. De todos modos, observamos que los 4 casos con Ambas cirugías pertenecen al grupo 1.

A)

GRUPO	TIPO CIRUGÍA			Total	Significación Chi-cuadrado
	No cirugía de ningún tipo	Sí, Cirugía Endoscópica	Sí, Cirugía Abierta		
<b>Caso</b>	85 70,83%	31 25,83%	4 3,33%	120 100,00%	0,000
<b>Control</b>	118 68,21%	24 13,87%	31 17,92%	173 100,00%	
<b>Total</b>	203	55	35	293	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,000$  ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Grupo y Tipo Cirugía (sin tener en cuenta los pacientes con Ambas cirugías). Se observa en los porcentajes que el grupo de 1 se asocia con cirugía endoscópica, y el grupo 2 se asocia con cirugía abierta. Es decir, el porcentaje de pacientes con cirugía endoscópica es significativamente mayor en el grupo 1, y el porcentaje con cirugía abierta es significativamente mayor en el grupo 2. El porcentaje de pacientes a los que no se les aplica cirugía es similar entre ambos grupos.

B)

GRUPO	TIPO CIRUGÍA			Total	Significación Chi-cuadrado
	No cirugía de ningún tipo	Sí, Cirugía Endoscópica ó ambas Cirugías	Sí, Cirugía Abierta		
1	85 68,55%	35 28,23%	4 3,23%	124 100,00%	0,000
2	118 68,21%	24 13,87%	31 17,92%	173 100,00%	
<b>Total</b>	203	59	35	297	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,000$  ( $< 0,05$ ) de la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre Grupo y Tipo de Cirugía. Se observa en los porcentajes que el grupo 1 se asocia con Cirugía Endoscópica o Ambas Cirugías, y en el grupo 2 se asocia con Cirugía Abierta. Es decir, el porcentaje de pacientes con cirugía endoscópica o ambas cirugías es significativamente mayor en el grupo 1 y el porcentaje de cirugía abierta es significativamente mayor en el grupo 2. El porcentaje de pacientes en los que no se aplica cirugía es similar entre ambos grupos.

### III.2- ANÁLISIS DEL PERFIL DE PACIENTE EN TERAPIA SECUENCIAL POR GRUPOS Y 2

En este apartado se va a estudiar los beneficios de implantación de la guía clínica, analizando si existen diferencias en los resultados obtenidos en ciertas variables según los siguientes grupos de pacientes: Grupo 1-Terapia Secuencial Sí, Grupo 1-Terapia Secuencial No, Grupo 2-Terapia Secuencial Sí y Grupo 2-Terapia Secuencial No.

Las variables a analizar son las siguientes: Motivo de diagnóstico, Edad al diagnóstico (sólo en pacientes con Motivo Diagnóstico= Infección Urinaria ITU), Grado de RVU, Nefropatía al diagnóstico y Localización. Para comprobar esto, se va a realizar un estudio bivariente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre los grupos de individuos. Los test utilizados son los siguientes:

- Si la variable en estudio es cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.

Para cada comparación se presenta la tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por columnas, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita. En algunos casos, también se proporciona el riesgo relativo.

- Si la variable en estudio es cuantitativa, al tener la variable grupo más de 2 categorías, se ha aplicado el test del Anova para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad e igualdad de varianzas), sino se utilizará la técnica no paramétrica de la prueba de Kruskal-Wallis. Si existen diferencias, se realizarán las comparaciones múltiples para ver entre que grupos se dan las diferencias.

Para cada comparación bivariente se muestra, por un lado, el gráfico de cajas de la variable en estudio en cada grupo, y por otro lado, una tabla numérica donde se presenta el número de individuos de cada grupo, la media, desviación típica y mediana (percentil 50) de cada variable, así como, el test utilizado y su significación; si es significativo ( $\leq 0,05$ ) se resaltarán en negrita.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

**Tabla: Comparabilidad de los grupos 1/2-Terapia Secuencial Si/No**

VARIABLE	GRUPO 1 – TERAPIA SECUENCIAL SI (n=88)	GRUPO 1 – TERAPIA SECUENCIAL NO (n=36)	GRUPO 2 – TERAPIA SECUENCIAL SI (n=117)	GRUPO 2 – TERAPIA SECUENCIAL NO (n=56)	Valor de p	Test utilizado	
Motivo Diagnóstico (n total)	88	36	117	56	0,002	Chi-Cuadrado	
Infección Urinaria ITU (n / %)	54 61,36%	20 55,56%	96 82,05%	41 73,21%			
Diagnóstico Prenatal (n / %)	34 38,64%	16 44,44%	21 17,95%	15 26,79%			
Edad al Diagnóstico (motivo=ITU) (n / media / mediana/ desviación típica)	54 23,1	20 26,7	96 34,1	41 24,3	33,5 16,5	10,0 35,6	0,027 Kruskal-Wallis
Grado RVU al Diagnóstico (n total)	86	36	117	56	0,000	Chi-Cuadrado	
Leve-Moderado (I-III) (n / %)	47 54,65%	15 41,67%	61 52,14%	10 17,86%			
Grave (IV-V) (n / %)	39 45,35%	21 58,33%	56 47,86%	46 82,14%			
Nefropatía al Diagnóstico (n total)	87	33	116	56	0,000	Chi-Cuadrado	
No (n / %)	44 50,57%	12 36,36%	76 65,52%	14 25,00%			
Sí (n / %)	43 49,43%	21 63,64%	40 34,48%	42 75,00%			
Localización (n total)	88	36	117	56	0,134	Chi-Cuadrado	
Unilateral (n / %)	43 48,86%	19 52,78%	66 56,41%	21 37,50%			
Bilateral (n / %)	45 51,14%	17 47,22%	51 43,59%	35 62,50%			

Observando la tabla, podemos concluir que existen diferencias significativas, entre los grupos de pacientes: Grupo 1-Terapia Secuencial Sí, Grupo 1-Terapia Secuencial No, Grupo 2-Terapia Secuencial Sí y Grupo 2-Terapia Secuencial No, en las siguientes variables: Motivo de diagnóstico, Edad al diagnóstico (sólo en pacientes con Motivo Diagnóstico= Infección Urinaria ITU), Grado de RVU y Nefropatía al diagnóstico.

- Siendo el porcentaje de pacientes con Motivo de diagnóstico Infección Urinaria más alto, principalmente, en el grupo 2 con terapia secuencial y en menor medida, en el grupo 2 sin terapia secuencial. El porcentaje de pacientes cuyo motivo de diagnóstico es prenatal es más alto en el grupo 1, tanto con o sin terapia secuencial.
- El porcentaje de pacientes con Grado de RVU grave al diagnóstico es más alto en el grupo 2 sin terapia secuencial. El porcentaje de pacientes con diagnóstico RVU Leve o Moderado es más alto en el grupo con terapia secuencial en ambos grupos 1 y 2. En el Grupo 1 sin terapia secuencial el porcentaje es ligeramente mayor en el RVU Grave que en el Leve o Moderado.
- El porcentaje de pacientes que sufren Nefropatía es mayor, principalmente, en el grupo 2 sin terapia secuencial, y en menor medida en el grupo 1 sin terapia secuencial. El porcentaje de pacientes que no padecen nefropatía es mayor, principalmente, en el grupo 2 con terapia secuencial, y en menor medida en el grupo 1 con terapia secuencial
- La Edad aunque a nivel global existe diferencias significativas, realizando las comparaciones múltiples, no se obtienen diferencias significativas entre ninguna pareja de grupo de pacientes. Esto es debido a que las diferencias no son muy extremas, y al tener que aplicar la corrección de bonferroni, no se alcanzan diferencias significativas. Sin embargo, observando las estadísticas descriptivas y las comparaciones dos a dos sin la corrección de bonferroni, podemos apreciar que el

grupo 2 sin Terapia Secuencial toma valores más bajos que el grupo 2 con Terapia Secuencial y el Grupo 1 sin Terapia Secuencial.

- No existen diferencias significativas entre los grupos respecto de la Localización.





# Discusión



El RVU es un motivo de constante debate en los foros de Pediatría, Urología y Cirugía Pediátrica. A pesar de la elevada incidencia de esta patología, y de las múltiples publicaciones al respecto, persiste un elevado grado de variabilidad entre los profesionales.

El proyecto GuiaSalud que desarrolló la primera Guía Nacional para el tratamiento del RVU primario en niños tenía como objetivo unificar las pautas de tratamiento y, a través de su difusión, ayudar a homogeneizar los criterios diagnóstico-terapéuticos y fomentar la práctica basada en la evidencia.

La terapia secuencial o escalonada, entendida como una estrategia global para el tratamiento de esta patología, no ha sido evaluada hasta este momento por lo que consideramos que nuestras aportaciones, que desarrollaremos a continuación, son pioneras en este campo. No existen, por tanto, estudios cuyo diseño sea comparable al nuestro. Por consiguiente nuestros resultados serán evaluados y comparados con otras estrategias que han sido ampliamente evaluadas de manera individualizada.

En una patología donde la etiopatogenia y los factores asociados al paciente, tanto epidemiológicos como clínicos, pueden ser de muy diversa índole y dar lugar a múltiples combinaciones, es difícil extrapolar nuestros resultados y compararlos con otras muestras poblacionales, pues el riesgo de encontrar sesgos de selección o factores de confusión es elevado. Sin embargo, para poder determinar si nuestra cohorte de pacientes es comparable a la población, hemos realizado un primer análisis descriptivo de la muestra para pasar en un segundo tiempo al análisis inferencial a través del cual intentaremos dar respuesta a los incógnitos que nos condujeron al diseño y elaboración de este proyecto.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el primer apartado de resultados, hemos realizado un análisis descriptivo de toda la muestra. Tras una selección basada en los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, nuestra muestra se compone de 297 pacientes y un seguimiento medio de 124,32 meses (27-314 meses).

En la etapa previa a la implementación de la Guía Clínica fueron tratados y diagnosticados 173 pacientes mientras que desde 2008 hasta la actualidad han sido recogidos 124 pacientes. Como veremos en apartados posteriores, esta separación temporal ha sido utilizada para identificar los beneficios de dicha guía con respecto a la población de niños con RVU tratada con anterioridad a la misma.

La infección urinaria es el síntoma por el cual se ha diagnosticado el RVU primario con mayor frecuencia, en un 79% de los casos frente al 21% de diagnóstico prenatal. Esta proporción que se refleja en nuestra muestra concuerda con lo publicado por otros autores<sup>85</sup>. En la mayoría de los casos (72%) el diagnóstico se realizó tras un único episodio de ITU febril.

En cuanto a la edad de diagnóstico, la edad media de los pacientes ha sido de 21,71 meses con un rango de 0 a 144 meses. Si excluimos aquellos de diagnóstico prenatal en los que el diagnóstico de RVU se realiza durante el primer mes de vida, podemos observar como la media asciende a 29,14 meses. La mayoría de los RVU ceden entre los 5 y los 8 años de edad<sup>5</sup>, por lo que los datos obtenidos en nuestra muestra son acordes a la literatura actual, ya que si observamos el histograma de barras que acompaña a los datos, vemos como la mayoría de pacientes se encuentran por debajo de los 5 años de edad.

El sexo es motivo de debate pues no se ha determinado si existen diferencias en cuanto a la prevalencia del RVU por sexos<sup>10</sup>. En nuestra muestra observamos como la distribución es muy equitativa entre ambos grupos (49,8% varones y 50,2% en mujeres)

En cuanto a la raza, no ha sido objeto de estudio puesto que la mayoría de los pacientes diagnosticados en nuestra área son de raza blanca o hispana, y consideramos que los datos que podríamos obtener de nuestra muestra cuentan con escasa validez y no son objeto de estudio de esta investigación.

Atendiendo al grado de RVU al diagnóstico, la distribución es similar con un 45,1% de pacientes con RVU leve-moderado (I-III) y un 54,9% de RVU grave (IV-V). Hay que tener en cuenta que este análisis se refiere a la muestra global y que por tanto las diferencias que se describen en la literatura en cuanto a sexo y motivo de diagnóstico no son aplicables a este resultado y serán analizadas posteriormente.

La afectación de unidades renales se ha presentado en un 49.8% de los pacientes en ambos sistemas renoureterales y en 50,2% de forma unilateral. Resulta llamativa la distribución de bilateralidad con un elevado porcentaje en nuestra muestra, si bien es verdad que algunos autores han referido un elevado porcentaje de afectación bilateral, hasta el 76%<sup>92</sup>, en pacientes con diagnóstico prenatal. Al realizar el análisis por grupos de diagnóstico, observamos un 53,4 % de bilateralidad en RVU tras ITU febril y un 48.3% en el RVU de diagnóstico prenatal.

Continuando con el análisis de la muestra global, el 50% presentó al diagnóstico daño renal en el estudio gammagráfico. Se sabe que en pacientes diagnosticados por ITU la prevalencia de daño renal al diagnóstico es del 41% (rango 25-53%)<sup>86</sup> y del 21,8% en casos de diagnóstico prenatal (2-63%)<sup>91</sup>. En el análisis por grupos de diagnóstico, el 67,5% de los niños diagnosticados por ITU presentaban daño renal y un 34,84% de los pacientes diagnosticados por hidronefrosis prenatal. En el caso del diagnóstico prenatal, nuestros datos son acordes con la literatura. En el grupo de ITU febril, la prevalencia de daño renal es mayor que en la publicada en la literatura. Sin embargo, sabemos que las cicatrices renales se han relacionado con la edad<sup>85,104</sup> y el número de ITUs sucedidas así como con el grado de RVU<sup>3,5,15,31,107,108</sup> y por ello consideramos que nuestros datos no son extrapolables puesto que deberíamos comparar la prevalencia de daño renal en pacientes con la misma edad de diagnóstico y el mismo grado de RVU para poder obtener conclusiones válidas. Por otra parte, el diagnóstico de NR mediante la realización de gammagrafía es una técnica no carente de variabilidad al contar con la

valoración subjetiva del profesional que la realiza. Este fenómeno, que ya ha sido destacado por otros autores<sup>4</sup>, dificulta en ocasiones obtener muestras homogéneas que permitan las comparaciones entre sí.

La insuficiencia renal crónica se ha instaurado en el 4,4% de los pacientes. Esta descrita una incidencia escasa de IRC en nuestro medio, con un rango variable de 0 al 38%<sup>4,100,102</sup>. Fidan et al<sup>4</sup>. reflejaron como la edad influye en el desarrollo de complicaciones asociadas al RVU y existen series publicadas<sup>113</sup> en las que el porcentaje de pacientes con IRC asciende al 16,47% en un periodo de seguimiento de 10 a 35 años. Es por ello por lo que la interpretación de nuestros datos debe ser tomada con cautela por la falta de seguimiento a largo plazo en un elevado porcentaje de pacientes.

## ANÁLISIS INFERENCIAL

### EL SEXO COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE

En este primer apartado del análisis inferencial, hemos querido profundizar en las diferencias encontradas en cuanto a la variable sexo. Si bien la distribución en la muestra global es, como veíamos en el apartado anterior, muy similar, la literatura describe diferencias en cuanto a grado de RVU, motivo de diagnóstico y nefropatía al diagnóstico<sup>10,22</sup>. Nuestro objetivo es determinar si en nuestra muestra se observa esta correlación de factores de riesgo asociados al sexo.

Podemos observar como sí existen diferencias en cuanto al grado de RVU con un porcentaje mayor de RVU grave en el varón (61,22%) frente a la mujer (48,65%) siendo estas diferencias significativas ( $p \leq 0,05$ ). En cuanto a la nefropatía al diagnóstico, se observan diferencias significativas con un porcentaje en el varón del 62,75% frente al 37,41% en la mujer. De manera paralela, se mantiene esta diferencia en cuanto al motivo de diagnóstico: 41,89% diagnóstico prenatal en el varón, 83,89% de diagnóstico por ITU en la mujer.

Si bien el sexo es un factor controvertido en cuanto al valor pronóstico del mismo y a la prevalencia por sexos<sup>10</sup>, sí encontramos estas diferencias en la literatura atendiendo a la etiopatogenia del RVU como punto de partida<sup>22</sup>.

Se conoce que el reflujo congénito se asocia al sexo masculino como en nuestro caso, siendo generalmente de alto grado y asociando mayor grado de nefropatía renal al estar en relación con cierto grado de displasia renal consecuencia del desarrollo metanéfrico anómalo<sup>24</sup>.

Por el contrario, el RVU diagnosticado por ITU suele ser de grado leve o moderado y asocia menor porcentaje de nefropatía al diagnóstico<sup>2</sup>. Sabemos que la incidencia de ITU en las niñas es más elevada tras el primer año de vida<sup>10</sup>. Por otra parte, a pesar de que algunos autores han referido mayor porcentaje de nefropatía en la mujer al diagnóstico, por encima del año de vida<sup>114,115</sup>, estas diferencias no se observaron en el estudio de Silva et al.<sup>103</sup>. Nuestro análisis no incluye la edad de los pacientes y debemos tener en cuenta que la mayoría de los niños, tanto los varones como las mujeres, fueron diagnosticados tras ITU, por lo que no podemos interpretar este dato haciendo referencia al sexo como factor pronóstico puesto que desconocemos si el diagnóstico prenatal fue correcto en todos nuestros pacientes. Este posible factor de confusión fue puesto de manifiesto por Polito et al<sup>116</sup>.

Así, podemos concluir que en nuestra muestra los varones se asociaron de forma significativa con RVU congénito, de alto grado y nefropatía al diagnóstico en mayor proporción que las mujeres, en las que se observó un patrón de RVU adquirido, de bajo grado y con menor proporción de daño renal al diagnóstico, sin poder considerar el sexo un factor independiente.

### **EL PERFIL DEL PACIENTE TRATADO MEDIANTE TERAPIA SECUENCIAL**

En el siguiente apartado vamos a proceder a describir el perfil de pacientes tratados mediante terapia secuencial con el objetivo de poder interpretar los factores de riesgo que analizaremos en apartados posteriores de forma acorde a las características de éstos.

Independientemente del momento en el que la Guía Clínica se instaura de forma oficial, la actitud secuencial o escalonada ya formaba parte del algoritmo de seguimiento de los pacientes con RVU por muchos profesionales médicos. Es por ello por lo que tras hacer una minuciosa descripción de cada uno de ellos, hemos seleccionado 205 pacientes en los que se aplicó la terapia secuencial tal y como propone la evidencia científica actual.

Si retomamos las indicaciones de la Guía Clínica<sup>6</sup>, no existe distinción en cuanto a qué tipo de paciente se le puede ofertar el tratamiento conservador como primera opción terapéutica, considerándose una opción válida para cualquier tipo de paciente con RVU que permanezca asintomático. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que el riesgo de deterioro de la función renal hace que tanto los médicos como los padres o tutores de nuestros pacientes tengan tendencia a ser más agresivos en los niños en los que se presentan factores de mal pronóstico en un intento por prevenir la progresión del daño renal.

Así pues, analizando qué características pueden ser determinantes a la hora de elegir un tratamiento secuencial o una terapia agresiva desde el momento del diagnóstico, se observa que el motivo de diagnóstico, el número de ITUs previas al diagnóstico, la afectación uni o bilateral así como la disfunción miccional no se asociaron con la elección de tratamiento. No ocurre lo mismo con el grado de RVU y la presencia de daño renal al diagnóstico.

Como mencionábamos, sabiendo que existe una relación descrita entre grado de RVU IV-V e incidencia de ITU febril<sup>3,5,15,107,108</sup> entre daño renal y episodios de infección urinaria<sup>2</sup>, así como una mayor tendencia a la IRC en los pacientes con nefropatía bilateral congénita<sup>95-99</sup>, nuestros resultados no hacen sino poner de manifiesto la concepción tradicional de que el tratamiento agresivo puede prevenir la evolución del daño renal y de las cicatrices a largo plazo. Sin embargo, hemos de recordar que las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por Wheeler et al<sup>235</sup>. y Nagler et al<sup>8</sup>., analizando los resultados de ambas conductas terapéuticas, concluían que 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, así como la ausencia de diferencias en el riesgo de aparición de nuevas lesiones parenquimatosas renales entre ambos grupos de pacientes, la progresión de los defectos parenquimatosos existentes en ambos grupos o en cuanto a la incidencia de HTA e IRT en el seguimiento de ambos pacientes.

## **RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES TRATADOS MEDIANTE TERAPIA SECUENCIAL: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS CICATRICES RENALES**

En este apartado se analiza la evolución de los pacientes en los que se ha realizado terapia secuencial, de forma que vamos a proceder a contestar al objetivo principal de esta tesis doctoral y procederemos a comparar nuestros resultados con los publicados por otros autores para diversas estrategias terapéuticas.

En primer lugar debemos mencionar que de los 205 pacientes tratados, no hemos obtenido datos de la evolución de la función renal y de las cicatrices renales en todos ellos. Esta limitación es inherente a la aplicación de la Guía Clínica la cual propone la minimización de pruebas complementarias en pacientes asintomáticos, realizándose estudios cada 2-3 años.

### **Cicatrices Renales**

Se han obtenido datos de la evolución de las cicatrices renales mediante estudio gammagráfico en 172 pacientes. La progresión del daño renal se ha observado en el 15,12% de los pacientes. Este dato es llamativo si analizamos la evolución de aquellos en los que no se aplicó terapia secuencial, en los cuales se observa deterioro en el 37,50% siendo estas diferencias significativas ( $p < 0,005$ ), cifra que alcanza el 41,79% en aquellos en los que no se realizó la terapia secuencial y se intervinieron quirúrgicamente como primera opción.

Si comparamos nuestros resultados con la literatura actual, comprobamos como las cifras de deterioro del daño renal en la muestra de tratamiento secuencial son muy similares a las publicadas por el estudio RIVUR<sup>180-182</sup>, en el que se observaron un 11,9% de pacientes con progresión de cicatrices renales en el grupo profilaxis y

10,2% en el de placebo, por lo que consideramos que la estrategia secuencial puede ser considerada una opción de tratamiento con resultados similares a otras estrategias incluso en pacientes con RVU grave y daño renal instaurado.

En las revisiones sistemáticas de Nagler et al<sup>8</sup>. y Wheeler et al.<sup>235</sup>, donde se compara el tratamiento conservador con el tratamiento quirúrgico, se describen 3 estudios (IRS EUR, IRS USA, Smellie 2001) en los que se valora la aparición o progresión de cicatrices a los 5 años de seguimiento. Se ha observado un 43,3% de progresión del daño renal en el grupo de tratamiento quirúrgico asociado a profilaxis antibiótica frente al 41,39% del grupo de tratamiento antibiótico exclusivo, con un RR 1.05 (0,85-1,29) Estos resultados, comparándolos con nuestra propuesta terapéutica, muestra cifras superiores a las de nuestra muestra. Por otra parte, los estudios mencionados hacen referencia a la evolución a 5 años de seguimiento. Existe sólo un estudio en el que se evalúa la progresión del daño renal a 10 años (IRS EUR 1981-2003), sin embargo, a pesar de que el periodo de observación es similar al de nuestro grupo de terapia secuencial (115 meses, intervalo 107-124, ~ 9,5 años), sólo se evalúa la aparición de nuevas lesiones y no la progresión de las no existentes. Este hecho impide que podamos realizar comparaciones entre ambos pero, por otra parte, pone de manifiesto que el menor porcentaje de progresión del daño renal de nuestra muestra no pueden ser atribuido a un periodo de seguimiento insuficiente, lo cual refuerza la terapia secuencial como opción válida de tratamiento con resultados mejores a los publicados con otras estrategias terapéuticas.

Sin embargo, describíamos en el apartado anterior que el perfil de paciente tratado mediante cirugía era el de un paciente con factores de mal pronóstico asociados – RVU grave, nefropatía al diagnóstico Por ello, no consideramos adecuado realizar la comparación entre los grupos quirúrgico y conservador de nuestra muestra, y compararlos con los resultados publicados, puesto que como hemos mencionado existe una disparidad en cuanto al tipo de paciente tratado en cada grupo. Sin embargo, sí queremos destacar que en los pacientes en los que la cirugía fue la primera opción, el empeoramiento de las cicatrices renales se presenta en un porcentaje muy superior – a pesar de la cirugía – con una cifra que alcanza el 41,79% frente al 15,12% del grupo secuencial. Este hecho refleja que la evolución

desfavorable de nuestros pacientes no se ha debido a la elección del tratamiento conservador al diagnóstico, sino a los factores de mal pronóstico del propio paciente.

Es inevitable preguntarse qué ocurre con aquellos niños en los que la persistencia de ITUs febriles indica la realización de cirugía endoscópica pero – generalmente por preferencia paterna – ésta no se lleva a cabo. En el análisis inferencial observamos como no existen diferencias en cuanto a la evolución de estos dos grupos de pacientes. Si embargo, la escasez en el número de pacientes y el valor de p obtenido ( $p=0,055$ ) obliga a tomar estos resultados con cautela y por tanto no creemos oportuno desarrollar conclusión alguna al respecto.

### Función Renal

Centrándonos en la evaluación del daño renal a través de la función renal diferencial, hemos obtenido los datos en los 172 pacientes en los que se realizó Gammagrafía durante el seguimiento. De éstos, observamos como el porcentaje de pacientes con empeoramiento de la función renal es el mismo que el de los pacientes con cicatrices renales (15,12%) con un porcentaje superior en los pacientes en los que no se realizó terapia secuencial (31,25%), siendo estas diferencias significativas.

Nuevamente atribuimos esta diferencia al mayor porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico en el grupo que no siguió terapia secuencial. Al igual que en el apartado anterior, si analizamos los pacientes intervenidos al diagnóstico con los pacientes en terapia secuencial, vemos como esta proporción se mantiene no mostrando mejores resultados en el grupo de tratamiento quirúrgico (34,33% vs. 15,12%).

### FACTORES PRONÓSTICOS DE EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS CICATRICES RENALES EN PACIENTES CON TERAPIA SECUENCIAL

Una vez determinada la evolución del grupo de pacientes en terapia secuencial, en este apartado vamos a analizar si existen factores de riesgo de mala evolución en

este grupo de pacientes, con el objetivo de determinar si existen niños que bajo este tipo de tratamiento tienen mayor probabilidad de evolucionar de forma desfavorable. Hemos incluido en el análisis las variables: Sexo, motivo de diagnóstico, grado de RVU, Localización uni o bilateral, nefropatía al diagnóstico y Síndrome de anomalías miccionales.

Teniendo en cuenta que consideramos la evolución desfavorable el deterioro de la función renal y/o la aparición de cicatrices renales o evolución de las existentes, observamos que para la pérdida de función renal asociada a RVU, sólo se identifica la nefropatía al diagnóstico como factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p=0,005$ ). El sexo, el motivo de diagnóstico, el grado de RVU, la localización o el SAM no se asocian de forma estadísticamente significativa a la pérdida de función renal.

La asociación entre nefropatía y deterioro de la función ha sido reportada por otros autores <sup>4,108,113</sup>. Por otra parte, existe cada vez una tendencia mayor a la distinción entre el RVU congénito y el RVU asociado a ITU febril. Sabemos que el RVU congénito puede asociar un grado variable de displasia renal y hoy en día muchos autores defienden que el RVU *per se* es suficiente para provocar el empeoramiento de la función renal en ausencia de ITUs de repetición<sup>90</sup>. Hemos querido analizar esta relación en ambos grupos diagnósticos en nuestra muestra por separado. Si bien no observamos diferencias estadísticamente significativas al respecto sí podemos detectar una tendencia en el análisis descriptivo, puesto que en el grupo de diagnóstico prenatal, el 87,5% de los pacientes con deterioro de función renal presentaban daño renal congénito. En el grupo e RVU asociado a ITUs, esta proporción es menos llamativa, pero también observamos esa tendencia descriptiva con un 61% de pacientes con nefropatía y un 38,46% sin ella. Son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que permitan analizar esta relación en un mayor número de pacientes para poder alcanzar la potencia estadística necesaria que nos permita afirmar que la nefropatía *per se* es un factor de riesgo para el deterioro de la función renal independientemente de la persistencia de ITUS febriles.

En cuanto a la aparición o progresión de cicatrices renales, no se observa asociación significativa con ninguno de los factores estudiados.

La progresión de las cicatrices renales se ha relacionado con la edad a medida que se suceden los episodios de PNA<sup>2</sup>. En nuestra muestra, el tiempo de seguimiento es muy variable entre los pacientes y lo consideramos escaso para poder realizar un análisis de la edad como factor asociado a la progresión de las cicatrices renales de nuestros pacientes.

Sin embargo, si la progresión de las cicatrices renales se traduce en el empeoramiento de la función renal, ¿por qué no observamos la nefropatía al diagnóstico como factor de riesgo asociado? Para poder dar respuesta a esta pregunta nos apoyamos en los resultados obtenidos en el apartado II.6. Si bien vemos una asociación significativa entre progresión de las cicatrices y deterioro de la función renal ( $p < 0,005$ ), no el 100% de los pacientes con progresión de las cicatrices renales ven su función renal afectada. Este hecho se produce hasta en un 32,14% de estos pacientes. Así pues, consideramos coherentes nuestros resultados y si bien el daño renal instaurado favorece el deterioro de la función renal, este por sí mismo no empeora las cicatrices sino que éstas pueden ser consecuencia, como veíamos, de la sucesión de episodios de PNA, teniendo en cuenta que no siempre la aparición de una ITU tiene porqué empeorar las cicatrices si ésta es tratada de forma correcta y precoz.

### **FACTORES DE RIESGO DE ITU FEBRIL RECURRENTE, STEP-UP Y NECESIDAD DE CIRUGÍA**

En el siguiente apartado analizaremos los resultados obtenidos en el estudio de los factores asociados con la necesidad de intervención quirúrgica en los pacientes sometidos a terapia secuencial. Según las indicaciones de la Guía Clínica<sup>6</sup>, la persistencia de ITUs febriles es el motivo por el cual se decidió realizar un escalamiento terapéutico o “step-up” interviniendo a estos pacientes, pues todos aquellos en los que se realizó la cirugía fuera de indicación no han sido incluidos en este grupo de análisis. Por tanto, el análisis de los factores asociados a Cirugía AntiRVU puede extrapolarse como el análisis de los factores asociados con la persistencia de ITUs febriles en el seguimiento, y desde este punto de vista haremos la interpretación correspondiente.

En el análisis descriptivo, observamos como de los 205 pacientes incluidos en la terapia secuencial, 52 niños (25,3%) han presentado alguna ITU tras el diagnóstico, y sólo 12 (5,85%) ITUs de repetición (> 3 ITUs febriles). De éstos, observamos como el 50% presentó progresión de las cicatrices renales y un 28.17% empeoramiento de la función renal. Estos datos apoyan nuestra hipótesis del apartado anterior, en la que en base a nuestros resultados, planteábamos que no todas las ITUs febriles provocan la aparición de nuevas cicatrices renales o la progresión de las existentes y, que, por otra parte, esta progresión no se traduce en el deterioro de la función renal en el 100% de los casos.

En los pacientes con diagnóstico de RVU por ITU febril, hemos querido determinar la influencia de la edad de aparición de la primera infección, así como el número de episodios al diagnóstico (apartado II.3.6), concluyendo que no hemos observado diferencias significativas y que por tanto en nuestra muestra no son factores que hayan influido en el deterioro de la función renal durante el seguimiento, de las cicatrices renales o de la recurrencia de ITU febril. Como vemos en el apartado previo, sólo cuando la infección urinaria conlleva daño renal y se presenta daño renal en el momento del diagnóstico, vemos una mayor proporción de pacientes con deterioro de la función renal. Es decir, el hecho de que un niño haya presentado su primera ITU febril en edades precoces o que se hayan sucedido varios episodios previos al diagnóstico no son factores relacionados con una peor evolución si éstas no han ocasionado daño renal.

Pasando a ocuparnos de los factores relacionados con la necesidad de intervención quirúrgica, el primer dato llamativo es el porcentaje de niños en los que se realizó cirugía (8,78%) lo cual supone una proporción muy escasa de pacientes quirúrgicos y un manejo eminentemente conservador en el que la mayoría (91,22%) permanecieron asintomáticos o con episodios aislados de ITU febril. La mayoría de los pacientes intervenidos presentaron más de 3 ITUs febriles tras el diagnóstico (66,6%) y el 33,33% dos episodios.

Para los factores de riesgo analizados – sexo, motivo de diagnóstico, grado de RVU, localización, nefropatía al diagnóstico y síndrome de anomalías miccionales-

hemos observado que el único factor asociado con la necesidad de cirugía – es decir, con la persistencia de ITUs febriles de repetición - , es el grado de RVU al diagnóstico. El porcentaje de pacientes que han precisado cirugía en el grupo de RVU grave es significativamente mayor que en el grupo de pacientes con RVU leve-moderado (81,25% frente al 18,75%) con una OR=5,60 (IC 95% 1,54-20,31), es decir, la probabilidad de necesitar progresar el tratamiento hacia una terapia más agresiva es 5,6 veces mayor en el grupo de RVU grave (III-IV).

La asociación de RVU grave con persistencia de ITU febril ha sido ampliamente reportada en la literatura <sup>3,5,15,31,107,108</sup> si bien esta asociación no observó en el estudio de Hertz et al.<sup>93</sup> en pacientes con Nefropatía congénita..

La presencia de síndrome de anomalías miccionales no se ha asociado en nuestra muestra con empeoramiento del daño renal ni con la persistencia de ITU febril. Si bien es verdad que hay autores<sup>119,120</sup> que lo han asociado con las infecciones urinarias de repetición, el hecho de que en nuestros pacientes nos refiramos a ITUs febriles exclusivamente y que solo se han catalogado aquellos pacientes con disfunción vesical manifiesta que precisa tratamiento médico con anticolinérgicos y medidas higiénicas, hace que realmente no sea valorable la presencia de disfunción vesical en ausencia de estudio urodinámico y que probablemente en la mayoría de los pacientes de este grupo se sucedan las infecciones urinarias afebriles, las cuales no hemos analizado en nuestro estudio.

En la práctica clínica habitual, un escenario controvertido es el paciente que presenta 2 episodios de ITU febril durante el seguimiento, en ocasiones muy espaciadas entre si, y que puede hacernos dudar de si decantarnos por el tratamiento quirúrgico o mantener la observación hasta que presente el tercer episodio en el que claramente cataloguemos al paciente de ITUs de repetición. Por este motivo, hemos querido analizar si existe alguna diferencia en cuanto a la evolución de estos pacientes en los que tanto una como otra actitud terapéutica pueden ser razonables. No hemos encontrado diferencias en cuanto a la evolución de la función renal ( $p=0,250$ ) o de las cicatrices renales ( $p= 0,464$ ), considerando por tanto que ambas estrategias son una opción a valorar en función de las preferencias de los padres y del médico. Tampoco hemos encontrado diferencias si

estos pacientes presentan nefropatía al diagnóstico ( $p= 0,250$ ), por lo que el daño renal instaurado no tiene por qué propiciar una actitud agresiva en este grupo de pacientes.

## BENEFICIOS DE IMPLANTACION DE LA GUIA CLINICA

En este último apartado, vamos a dar respuesta al otro de los objetivos de esta tesis doctoral, determinar cuáles han sido los beneficios obtenidos a raíz de implementar la Guía Clínica en nuestro hospital.

En primer lugar debemos hacer referencia al resultado más llamativo y es el elevado porcentaje de pacientes sometidos a terapia secuencial con anterioridad al nacimiento de dicha Guía (67,63%). Este hecho pone de manifiesto que la práctica de los médicos y cirujanos de nuestro hospital, en base a la evidencia disponible y a la experiencia acumulada, basaban su práctica habitual en un manejo conservador del RVU y que tras el 2008 el número de pacientes tratados mediante esta estrategia se ha mantenido prácticamente constante (70,3%). El sesgo es fácilmente identificable si los autores de dicha Guía son en gran parte profesionales de nuestra área de actuación, por lo que este análisis tendría mayor validez en centros hospitalarios no vinculados con el desarrollo de la misma.

El primer cambio observado es la mayor proporción de pacientes con diagnóstico prenatal en el grupo 1 que en el grupo 2. Sin embargo, esta diferencia, a pesar de ser significativa, no podemos atribuirla a la Guía clínica en sí misma, sino que debe ser interpretada como la consecuencia de la mejoría en el diagnóstico prenatal lo cual incrementa el porcentaje de hidronefrosis congénitas y por tanto aumenta el número de niños con diagnóstico de RVU.

En cuanto al número de cirugías practicadas, el porcentaje de pacientes intervenidos no se ha modificado significativamente (31,45% en el grupo 1 frente a 31,79% en el grupo 2). Este resultado es consecuencia de una actitud conservadora previa por lo que es de esperar que no se haya objetivado una

reducción de intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, si observamos como la técnica quirúrgica de elección se ha modificado con un mayor porcentaje de cirugía endoscópica en la actualidad (12,87% frente al 25,3% de los pacientes,  $p=0,0000$ ).

Por último, hemos querido determinar en que perfil de paciente la Guía clínica ha favorecido que se modifiquen las pautas de tratamiento clásicas asociadas, como veíamos en un inicio, a la presencia de factores de mal pronóstico y a la creencia de la cirugía como tratamiento de elección para la prevención del daño renal.

Observamos que los pacientes tratados antes del 2008, la tendencia era indicar la cirugía en pacientes con RVU grave o con nefropatía al diagnóstico. Poco a poco la proporción de niños con estas características tratados mediante terapia secuencial se ha incrementado pasando de un 34,48% en los pacientes del Grupo 2 con nefropatía al diagnóstico y terapia secuencial a un 49,43% en el Grupo 1 con nefropatía al diagnóstico y terapia secuencial.

En cuanto al grado de RVU, podemos observar como a pesar de que el porcentaje de pacientes con RVU grave es muy similar en ambos grupos (47,86% grupo 2 con terapia secuencial, 45,35% de pacientes del Grupo 1 con terapia secuencial), existe una tendencia marcada en el grupo en el que se opta por cirugía como tratamiento inicial. Mientras que en el Grupo 2 el porcentaje se elevaba al 82,14%, en el grupo 1 este porcentaje se reduce al 58,33%. Gracias a las recomendaciones de la Guía Clínica, el grado de RVU por si solo parece no ser el motivo por el cual se decide operar a un paciente, sino que se valoran otros factores como por ejemplo la presencia de ITUs de repetición.



## PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados arrojados a través de este estudio pueden ser un punto de partida para, por una parte, ayudar en la difusión de la Guía Clínica y de este modo, mediante la aplicación de las indicaciones que promueve, minimizar las pruebas complementarias y las intervenciones quirúrgicas innecesarias en niños con RVU primario.

Por otra parte, consideramos que el RVU debe dejar de entenderse como una única patología con una única opción de tratamiento válida, sino como una entidad que engloba un amplio espectro de pacientes con diversas características clínicas y epidemiológicas, incluso diferente base etiopatogénica, que obliga a contar con múltiples herramientas terapéuticas que adaptar a cada uno de ellos. Nuestro estudio parte de este concepto y evalúa no solo un tratamiento concreto en un paciente determinado, sino que engloba las diferentes alternativas las cuales, a través de un algoritmo basado en la evidencia, se ordenan y suceden de manera progresiva entendiendo esta secuencia como un todo.

La realización de estudios que evalúen pacientes en los que se han aplicado estas pautas de tratamiento nos ayudaría a conocer más la evolución del daño renal en muestras poblacionales diferentes, analizar la reproducibilidad de los resultados, detectar factores pronósticos alternativos o descubrir áreas de mejora.

Además, el seguimiento a largo plazo con el que contamos en nuestra muestra puede ser un buen comienzo para continuar el seguimiento y evaluar la nefropatía por RVU en el paciente tratado mediante terapia secuencial que llega a la época adolescente o adulta, pudiendo dar cabida a análisis que, como hemos mencionado, no hemos contemplado en este estudio como por ejemplo la influencia de la edad en el desarrollo de daño renal.







# Conclusiones



1. La terapia secuencial basada en la Guía Clínica para el tratamiento del RVU primario en el niño es una estrategia válida que permite realizar un abordaje conservador en la mayoría de los pacientes, evitando procedimientos agresivos, sin que se traduzca en una mayor progresión del daño renal que para otras estrategias de tratamiento reportadas en la literatura.
2. La presencia de daño renal al diagnóstico es un factor de riesgo independiente asociado con el deterioro de la función renal en los pacientes con RVU primario durante su evolución.
3. El grado de RVU es un factor de riesgo independiente asociado con la aparición de ITUs febriles en los pacientes con RVU primario y, por consiguiente, con la necesidad de intervención quirúrgica.
4. La implementación de la Guía Clínica en nuestro centro ha favorecido la elección del tratamiento conservador en pacientes con RVU grave y congénito, disminuyendo el número de procedimientos agresivos en estos pacientes sin repercusión en la evolución de la función renal y las cicatrices renales.
5. La implementación de la Guía Clínica en nuestro centro ha favorecido la realización de procedimientos endoscópicos frente a técnicas de cirugía abierta para la corrección del RVU







# Bibliografía



# BIBLIOGRAFÍA

1. Khoury A, Bägli DJ. Reflujo y megaureter. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Parlin AW, Novick AC. Campbell-Walsh Urology. Ed. Panamericana 2007; Cap. 117 Pag. 3423-81
2. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, Patel M, deBerardinis R, Parker A, Bhatnagar S, Haralam MA, Pope M, Kearney D, Sprague B, Barrera R, Viteri B, Egigueron M, Shah N, Hoberman A. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics* 2015 Jul;136(1):e13-21.
3. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010;184(1):292-7.
4. Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, Akdemir UO, Soylemezoglu O. Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology.* 2013;81(1):173-7.
5. Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(3):249-56.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Guía de Práctica Clínica. Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Actualización. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. 2014.
7. Arlen AM, Cooper CS. Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Curr Urol Rep* 2015; 16(9):64
8. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD001532.
9. 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.
10. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587-93

11. European Society for Paediatric Nephrology and the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association ESPN/ERA-EDTA. Registry Paediatric Data 2011. Última actualización: 2013 August. Fecha de consulta: 2015 Dic. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2011.pdf>
12. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 2):1548-50.30
13. 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.
14. Pinto KJ. Vesicoureteral reflux in the Hispanic child with urinary tract infection. *J Urol.* 2004;171(3):1266-7.
15. Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol.* 1997;27(9):750-1.
16. Keith A. *Human Embryology and Morphology* (1948) 6th edn, Edward Arnold & Co: London
17. Shafik A. Study of the effect of external urethral sphincter contraction on the mechanical activity of the ureterovesical junction and urinary bladder: recognition of the sphinctero-ureterovesical reflex. *Urology* 1997; 6: 949–952
18. Shafik A. Sigmoido-rectal junction reflex: role in the defecation mechanism. *Clin Anat* 1996; 9: 391–394
19. King P.A., Stephens F.D. (1977) Ureteral muscle tone in prevention of vesicoureteral reflux. *Invest Urol* 14: 488–491
20. Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. *J Urol.* 1969; 101(6): 824-32
21. Hannan Q.H.A., Stephens F.D. (1973) The influence of trigonectomy on vesicoureteral reflux in dogs. *Invest Urol* 10: 469–472
22. Radmayr C. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *Ther Adv Urol.* 2009 Dec; 1(5): 243–250.
23. King L.R., Kazmi S.O, Belman A.B. Natural history of vesicoureteral reflux. Outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol Clin North Am* 1974; 1: 441–455

24. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1981;125(1):67-72.
25. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral office. *J Urol.* 1975; 114: 274-80.
26. Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol.* 1959; 82: 573-83
27. Hutch J.A. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol.* 1961; 86: 534–538
28. Cussen LJ. The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. *Invest Urol.* 1967; 5(2): 179-64
29. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, Radmayr C. The intravesical uréter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol.* 2003; 170 (6 Pt 1): 2423-7
30. Tamminen-Mobius T., Brunier E., Ebel K.D. (1992) Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 148: 1662–1666
31. Anderson P., Rickwood A. (1991) Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 67: 267–271
32. Edwards D., Normand I.C., Prescod N. (1977) Disappearance of vesicoureteric reflux during long term prophylaxis of urinary tract infection in children. *BMJ* 2: 285–288
33. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol.* 1969; 102 (4): 504-9
34. Villanueva CA, Nelson CA, Stoile C. Intravesical tunnel length to ureteral diameter ratio insufficiently explains ureterovesical junction competence: a parametric simulation study. *J Pediatr Urol.* 2015; 11(3):144.
35. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol.* 1992 Dec;148(6):1869-71.

36. 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.
37. Hunzicker M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2012 Oct;188(4 Suppl):1463-6
38. Ashraf S, Hoskins BE, Chaib H, et al. Mapping of a new locus for congenital anomalies of the kidney and urinary tract on chromosome 8q24. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(5):1496-1501.
39. Middleton GW, Howards SS, Gillenwater JY. Sex-linked familial reflux. *J. Urol*. 1975; 114(1): 36-9
40. Naseri M, Ghiggeri GM, Caridi G, Abbaszadegan MR. Five cases of severe vesico-ureteric reflux in a family with an X-linked compatible trait. *Pediatr Nephrol*. 2010 Feb;25(2):349-52.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. van Eerde AM, Duran K, van RE, de Kovel CG, Koeleman BP, Knoers NV, et al. Genes in the ureteric budding pathway: association study on vesico-ureteral reflux patients. *PLoS One*. 2012;7(4):e31327.
45. Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int*. 2000;58(2):500-12.
46. Zhou TB, Lin N, Liu YG, Qin YH, Shao MB, Peng DD. Association of ACE I/D gene polymorphism with vesicoureteral reflux susceptibility in children: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(2):273-81.

47. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JCT, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int.* 2002;61:889–898.
48. Murawski IJ, Gupta IR. Review Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. *Clin Genet.* 2006 Feb; 69(2):105-17
49. 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.
50. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet.* 2007 Oct;8(10):791-802.
51. Chen F. Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24:1621–1632.
52. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009 Apr;75(4):307-17.
53. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2001; 26(3): 353-64.
54. Brunskill EW, Georgas K, Rumballe B, Little MH, Potter SS. Defining the molecular character of the developing and adult kidney podocyte. *PLoS One.* 2011;6:e24640.
55. Nishinakamura R, Uchiyama Y, Sakaguchi M, Fujimura S. Nephron progenitors in the metanephric mesenchyme. *Pediatr Nephrol.* 2011 Sep;26(9):1463-7
56. Potter SS, Brunskill EW, Patterson LT. Defining the genetic blueprint of kidney development. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(9): 1469-78
57. Nishimoto K, Iijima K, Shirakawa T, Kitagawa K, Satomura K, Nakamura H, et al. PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:1769–1772
58. Jenkins D, Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, Allison J, de Bruyn R, Flanagan S, Thomas DF, Belk RA, Feather SA, Bingham C, Southgate J, Woolf AS. Mutation analyses of Uroplakin II in children with renal tract malformations. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3415-21.

59. Schönfelder EM, Knüppel T, Tasic V, Miljkovic P, Konrad M, Wühl E, Antignac C, Bakkaloglu A, Schaefer F, Weber S; ESCAPE Trial Group. Mutations in Uroplakin IIIA are a rare cause of renal hypodysplasia in humans. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jun;47(6):1004-12.
60. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:2864–2870
61. Lu W, Fan AM, van Eerde X, Quintero-Rivera F, Kulkarni S, Ferguson H, et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;80:616–632.
62. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, Lama BM, de Graaf GA, la Manna, et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:825–831
63. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:2864–2870.
64. Gimelli S, Caridi G, Beri S, McCracken K, Bocciardi R, Zordan P, Dagnino M, Fiorio P, Murer L, Benetti E, Zuffardi O, Giorda R, Wells JM, Gimelli G, Ghiggeri GM. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat.* 2010 Dec;31(12):1352-9.
65. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 Jul;24(8):1313-22
66. Bower M, Salomon R, Allanson J, Antignac C, Benedicenti F, Benetti E, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum. Mutat.* 2012;33:457–466.
67. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanne-Chantelot C, Calvas P, Beaufile S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011;80:768–776

68. Zhang C, Gao J, Zhang H, Sun L, Peng G. Robo2–slit and Dcc–netrin1 coordinate neuron axonal pathfinding within the embryonic axon tracts. *J. Neurosci.* 2012;32:12589–12602
69. Mommersteeg MT, Andrews WD, Ypsilanti AR, Zelina P, Yeh ML, Norden J, et al. Slit-roundabout signaling regulates the development of the cardiac systemic venous return and pericardium. *Circ. Res.* 2013;112:465–475.
70. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab.* 2011; 104 (4): 448-56
71. Wallace AS, Anderson RB. Genetic interactions and modifier genes in Hirschsprung's disease. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:4937–4944
72. Pasquali D, Renzullo FM, di Matteo A, Accardo G, Esposito D, Barbato F, et al. Multiple endocrine neoplasia, the old and the new: a mini review. *G. Chir.* 2012;33:370–73
73. Yang Y, Houle AM, Letendre J, Richter A. RET Gly691Ser mutation is associated with primary vesicoureteral reflux in the French-Canadian population from Quebec. *Hum. Mutat.* 2008;29:695–702
74. Darlow JM, Dobson MG, Darlay R, Molony CM, Hunziker M, Green AJ, Cordell HJ, Puri P, Barton DE. A new genome scan for primary nonsyndromic vesicoureteric reflux emphasizes high genetic heterogeneity and shows linkage and association with various genes already implicated in urinary tract development *Mol Genet Genomic Med.* 2014 January; 2(1): 7–29.
75. Walker KA, Sims-Lucas S, Di-Giovanni VE, Schaefer C, Sunseri WM, Novitskaya T, Caestecker MP, Chen F, Bates CM. Deletion of fibroblast growth factor receptor 2 from the peri-wolffian duct stroma leads to ureteric induction abnormalities and vesicoureteral reflux. *PLoS One* 2013; 8(2): e56062.
76. Sims-Lucas S, Di Giovanni V, Schaefer C, Cusack B, Eswarakumar VP, Bates CM. Ureteric morphogenesis requires Fgfr1 and Fgfr2/Frs2 $\alpha$  signaling in the metanephric mesenchyme. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr; 23(4):607-17

77. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1973;1(3):132-41.
78. 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.
79. 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
80. Matsouka H, Oshima K, Sakamoto K, Taguchi T, Takebayashi S. Renal pathology in patients with reflux nephropathy. The turning point in irreversible renal disease. *Eur Urol* 1994;26(2):153-9.
81. Jodal U, Smellie, JM, Lax H et al. 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: 785–92.
82. Burchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child.* 1984;59(7):620-4.
83. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:S65-S72.
84. Kincaid-Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronic atrophic pyelonephritis: a review. *Infect Dis.* 1978;138(6):774-80.
85. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;126(6):1084-91.
86. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol.* 2009;181(1):290-7.
87. Moore SS, Bahat H, Rachmiel M, Ziv-Baran T, Youngster I, Goldman M. Guidelines for urinary tract infections and antenatal hydronephrosis should be gender specific. *Acta Paediatr.* 2015 Nov;104(11):e512-7

88. Sabasinska, W. Zoch-Zwierz, A. Wasilewska, et al. Laminin and transforming growth factor beta-1 in children with vesicoureteric reflux *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:769–74.
89. Pimentel L, Montero A, Wang S, et al. Sequential changes in renal expression of renin-angiotensin system genes in acute unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 1995; 48: 1247–53.
90. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol* 1992;148:1674-5
91. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184(3):1145-51
92. Evans K, Asimakadou M, Nwanakwo O, Desai D, Cherian A, Mushtag I, Cuckow P, Duffy P, Smeulders N. What is the risk of urinary tract infection in children with antenatally presenting dilating vesico-ureteric reflux? *J Pediatr Urol* 2015 Apr;11(2):93.e1-6.
93. Herz D, Merguerian P, McQuiston L. Continuous antibiotic prophylaxis reduces the risk of febrile UTI in children with asymptomatic antenatal hydronephrosis with either ureteral dilation, high-grade vesicoureteral reflux, or ureterovesical junction obstruction. *J Pediatr Urol.* 2014; 10(4):650-4.
94. Bedoya R, Alonso A. Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Terminal (REPIR 1). XXXIX Congreso Español de Nefrología Pediátrica. Cartagena 2013
95. 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
96. Shanon A, Feldman W. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. *J Pediatr.* 1990;117(2 Pt 1):171-8.

97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, Oliveria EA. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jul;21(7):981-8.
104. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan;31(1):105-12
105. Knudson MJ, Austin JC, Wald M, et al. Computational model for predicting the chance of early resolution in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2007;178:1824–7
106. Parmaksýz G, Noyan A, Dursun H, Ýnce E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan;31(1):97-103

107. 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 Uri- nario en la Infancia”. *An Pediatr (Barc )*. 2007;67(5):435-525.
108. Kang M, Lee JK, Im YJ, Choi H, Park K. Predictive factors of chronic kidney disease in patients with vesicoureteral reflux who were treated by surgery and followed until post-puberty. *J Urol*. 2015; Nov 7
109. Alexander SE, Arlen AM, Storm DW, et al. Bladder Volume at Onset of Vesicoureteral Reflux is an Independent Risk Factor for Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection. *J Urol*. 2015;193(4):1342–6.
110. McMillian ZM, Austin JC, Knudson MJ, et al. Bladder volume at onset of reflux on initial cystogram predicts spontaneous resolution. *J Urol*. 2006;176 (4 Pt 2):1838–41
111. Konda R, Kakizaki H, Nakai H, Hayashi Y, Hosokawa S, Kawaguchi S, Matuoka H, Nonomura K. Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron*. 2002 Dec;92(4):812-6.
112. Goldraich IH GNRO. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan. *Eur J Pediatr*. 1983;140:212.
113. 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.
114. 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 Interna- tional Reflux Study in Children (European branch). *J Urol*. 1992;148(5 Pt 2):1653-6.
115. 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.
116. Polito et al 2010 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.

117. Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Hermansson G, Jacobson B, Hjalmas K. Video cystometric re- cording of dilating reflux in infancy. *J Urol.* 1996;155(5):1711-5.
118. 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.
119. 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.
120. Evans K, Asimakadou M, Nwankwo O, Desai D, Cherian A, Mushtaq I, Cuckow P, Duffy P, Smeulders N. What is the risk of urinary tract infection in children with antenatally presenting dilating vesico-ureteric reflux? *J Pediatr Urol* 2015. 11(2): 93.e1-6
121. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr., Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.* 2010;184(3):1134-44.
122. Sillen U, Brandstrom P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjoberg I, et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol.* 2010;184(1):298-304.
123. Kajbafzadeh AM, Baradaran N, Sadeghi Z, Tourchi A, Saeedi P, Madani A, et al. Vesicoureteral reflux and primary bladder neck dysfunction in children: urodynamic evaluation and randomized, double-blind, clinical trial on effect of alpha-blocker therapy. *J Urol.* 2010;184(5):2128-33.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Ward VL. Patient dose reduction during voiding cystourethrography. *Pediatr Radiol.* 2006; 36 Suppl 2: 168-72
128. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128:595–609.
129. Logvinecko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. *J Pediatr Urol* 2015 Aug; 11(4):176.e1-7.
130. Nelson CP, Jonson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014 Mar;133(3):e394-403.
131. Wonkgbencharat K, Tongpenyai Y, Na-Rungsri K. Renal ultrasound and DMSA scan screening for high grade vesicoureteral reflux. *Pediatr Int.* 2016; 58(3):214-8
132. Demir S, Tokmak N, Cengiz N, Noyan A. Value of sonographic anterior-posterior renal pelvic measurements before and after voiding for predicting vesicoureteral reflux in children. *J Clin Ultrasound* 2015; 43(8): 490-4
133. Hetmatkia A, Merrikhi A, Farghadani M, Barikbin R, Hekmatnia F, Nezami N. Diagnostic accuracy of magnetic resonante voiding cystourethrography for detecting vesico-ureteral reflux in children and adolescents. *J Res Med Sci.* 2013 Jan; 18(1): 31–36.
134. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol.* 1999;72(856):345-8
135. Suson KD, Mathews R. Evaluation of children with urinary tract infection-impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *J Pediatr Urol.* 2014; 10(1): 182-5
136. Bush NC, Keays M, Adams C, Mizener K, Pritzker K, Smith W, Traylor J, Villanueva C, Snodgrass WT. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound in children with febril UTI. *J Pediatr Urol.* 2015; Jun: 11(3): 126.e1-7

137. 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.
138. 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.
139. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(1):1-5
140. Cerwinka WH, Grattan-Smith JD, Jones RA, Haber M, Little SB, Blews DE, et al. Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2014;10(2):344-51.
141. Koçyiğit A, Yükseser S, Bayram R, Yilmaz I, Karabulut N. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting renal scars in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jul;29(7):1215-20.
142. Springer A, Subramaniam R. Relevance of current guidelines in the management of VUR. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):835-43.
143. Kottmeier PK, Clatworthy HW, Jr. Aganglionic and functional megacolon in children diagnostic dilemma. *Pediatrics.* 1965;36(4):572-82.
144. O'Regan S, Schick E, Hamburger B, Yazbeck S. Constipation associated with vesicoureteral reflux. *Urology.* 1986;28(5):394-6.
145. 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.
146. Dohil R, Roberts E, Jones KV, Jenkins HR. Constipation and reversible urinary tract abnormalities. *Arch Dis Child.* 1994;70(1):56-7.
147. 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.

148. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics*. 1999;103(3):E31
149. 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.
150. 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
151. van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. *Arch Dis Child*. 1989;64(11):1629-34.
152. McKenna PH, Herndon CD. Voiding dysfunction associated with incontinence, vesicoureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol*. 2000;10(6):599-606.
153. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139-47.
154. 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
155. 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.
156. 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
157. Elder JS. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *J Urol* 1997; 158 (4): 1642
158. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guideline. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. London: RCOG Press; 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>.

159. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010;184(1):286-91
160. The RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo K, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2367-76.
161. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Majd M, Ziessman HA, RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with vesicoureteral reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):54-61.
162. Mathews R, Mattoo TK. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux – The RIVUR study outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22: 325-30.
163. Cara Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: a review of findings. *Pediatr Nephrol*. 2015. 30 (5): 703-6
164. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Chile Health* 2015. 20(1): 45-51
165. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, Bagga A. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteral reflux: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015. 30 (3): 479-86
166. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:551–61.
167. Cohen S. H.: Ureterozystoneostomie: Eine neue antirefluxtechnik. (A new technique for reflux prevention. *Aktuel Urol.*, 6: 1, 1975.
168. Glenn JF, Anderson EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol*. 1967;623 JF
169. Gregoir, W: Le traitement chirurgical du reflux vesico-ureteral congenital. *Acta Chir Belg*. 1964;63:431-9
170. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958;80(5):364-6.

171. Elder JS. Vesicoureteral Reflux – Surgical Treatment. In: Pediatric Surgery Puri P and Höllwarth M. Cap 48 Pag 499-514 Heidelberg 2006
172. García Mérida M, Gosalbez Jr. R, Rius Díaz F, Labbie A, Castellán M. Reflujo vesicoureteral esencial y reimplantación ureteral extravesical en niños Actas Urol Esp 2006; 30 (6): 602-609
173. Barreiras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLoire GA, Bagli D et al. Urinary retention after bilateral extravesical ureteral reimplantation: does dissection distal to the ureteral orifice have a role? J Urol. 1999;162(3Pt2):1197- 1200.
174. Minevich E, Aronoff D, Wacksman J, Sheldon CA. Voiding dysfunction after bilateral extravesical detrusorrhaphy. J Urol .1998;160(3Pt2):1004-06.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA. Incidence of contralateral vesicoureteral reflux following unilateral extravesical detrusorrhaphy (ureteroneocystostomy). J. Urol. 1998;159(6):2126-28
179. Pelaez MD, varez Zapico JA. [Current aspects in the treatment of vesicoureteral reflux. Análisis of our experience]. Cir Pediatr. 2001;14(3):112-5.
180. Hoenig DM, Diamond DA, Rabinowitz R, Caldamone AA. Contralateral reflux after unilateral ureteral reimplantation. J Urol. 1996;156(1):196-197.

181. Kumar R, Puri P. Newly diagnosed contralateral reflux after successful unilateral endoscopic correction: is it due to the pop-off mechanism. *J Urol*. 1997;158(3):1213-15.
182. 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
183. 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
184. 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
185. Minevich E, Tackett L, Wacksman J, Sheldon CA. Extravesical common sheath detrusorrhaphy (ureteroneocystotomy) and reflux in duplicated collecting systems. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):288-90.
186. Lipski BA, Mitchell ME, Burns MW. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*. 1998;159(3):1019-21.
187. Ehrlich RM, Gershman A, Fuchs G. Laparoscopic vesicoureteroplasty in children; initial case reports. *Urol*. 1994;433:255–61.
188. Janetschek G, Radmayr C, Bartsch G. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation; first clinical experience. *Ann Urol*. 1995;29:101–5.
189. Atala A, Kavoussi LR, Goldstein DS, et al. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1993;150:748–51
190. Riquelme M, Lopez M, Landa S, Mejia F, Aranda A, Rodarte-Shade M, Rodríguez Gomez J, Torres-Riquelme J. Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (LEVUR): A multicenter experience with 95 cases. *Eur J Pediatr Surg*. 2013; 23 (2): 143-7
191. E. Pérez-Etchepare, F. Varlet\*, M. López. eimplante ureteral extravesical laparoscópico según técnica de Lich-Gregoir. Estudio prospectivo a medio plazo. *Cir Pediatr* 2014; 27: 74-7
192. Peters CA, Woo R. Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation. *J Endourol*. 2005;19:618–22

193. Casale P, Patel RP, Kolon TF. Nerve sparing robotic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*. 2008;179:1987–90.
194. Gundeti MS, Kojima Y, Haga N, et al. Robotic-assisted laparoscopic reconstructive surgery in the lower urinary tract. *Curr Urol Rep*. 2013;14:333–41.
195. Marchini GS, Hong YK, Minnillo BJ, et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol*. 2011;185:1870–5.
196. Smith RP, Oliver JL, Peters CA. Pediatric robotic extravesical ureteral reimplantation: comparison with open surgery. *J Urol*. 2011;185:1876–81
197. Stanasel I, Atala A, Hemal A. Robotic assisted ureteral reimplantation: current status. *Curr Urol Rep*. 2013;14:32–6.
198. Akhavan A, Avery D, Lendvay TS. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation: outcomes and conclusions from 78 ureters. *J Pediatr Urol*. 2014;10:864–8.
199. Grimsby GM, Dwyer ME, Jacobs MA, et al. Multi-Institutional Review of Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Extravesical Ureteral Reimplantation. *J Urol*. 2014. doi:[10.1016/j.juro.2014.07.128](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.128).
200. Dangle PP, Shah A, Gundeti MS. Robot-assisted laparoscopic ureteric reimplantation: extravesical technique. *BJU Int*. 2014;114: 630–2.
201. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jul 7;289(6436):7-9.
202. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Scherz HC. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol*. 2004;171:2413–6
203. Lackgren G, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *BJUI*. 2010;105:1332–47.
204. Watters ST, Sung J, Skoog SJ. Endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: how important is technique? *J Pediatr Urol* 2013. 9 (6 Pt B): 1192-7

205. Asgari SA, Asl AS, Safarinejad MR, Ghanaei MM. High success rate with new modified endoscopic treatment for high grade VUR: A pilot study with preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2015: 25.
206. Puri P, Granata C. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 2):1007-11.
207. 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
208. 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
209. 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
210. Garcia Aparicio L, Rovira J, Blázquez-Gomez E, Garcia-Garcia L, Jiménez-Llort A, Rodo J, Morales L. Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: long-term results. *J Pediatr Urol* 2013; 9(4): 483-7
211. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: Systemic Review. *Pediatrics*. 2010;125:1010–9.
212. 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.
213. 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 Nov;166(5):1880-6.
214. 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 Oct;168(4 Pt 2):1695-8

215. 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.
216. 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 Dec;13(6):1368-71
217. 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
218. 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.
219. 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.
220. Dítě Z, Kocvara R, Dvoráček J, Langer J, Sedláček J. Endoscopic and conservative treatment of vesicoureteric reflux *Cas Lek Cesk.* 2007;146(10):817-21.
221. Ormaechea M, Ruiz E, Denes E, Gimenez F, Dénes FT, Moldes J, Amarante A, Pioner G, Dekermacher S, de Badiola F. New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: preliminary results in children. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):714-7
222. Serrano Durba A, Bonillo García MA, Moragues Estornell F, Dominguez Hinarejos C, Sangüesa C, Martinez Verduch M, Garcia Ibarra F. Complicaciones del tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral en la infancia. *Actas Urol Esp* 2006 (30): 170-74
223. Chung JM, Park CS, Lee SD. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *Korean J Urol.* 2015 Jul;56(7):533-9.
224. Cabezalí Barbancho D, Gómez Fraile A, López Vázquez F, López Díaz M, Aransay Bramtot A. Nuestra experiencia en el empleo de

- diferentes materiales inyectables en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral. Arch Esp Urol. 2008 Mar;61(2):269-77.
225. Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A, Kocherov S. Preliminary data on endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®): surgical outcome following single injection. J Pediatr Urol. 2011;7(6):654-7
226. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. Urology. 2002 Nov;60(5):894-7
227. 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.
228. 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.
229. Tekgul S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol. 2012;62(3):534-42
230. Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. "Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospitals of Atlanta experience." J Urol. 2003 Jul;170(1):211-5
231. Dodat H, Aubert D et al. "Vesicoureteric reflux in children: long-term results of endoscopic treatment by Macroplastique injection." Prog Urol. 2004 Jun;14(3):380-4
232. Blais AS, Morin F, Cloutier J, Moore K, Bolduc S. Efficacy of dextranomer hyaluronic acid and polyacrylamide hydrogel in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: A comparative study. Can Urol Assoc J. 2015;9(5-6):202-6.

233. Alvarez AM, de la Pena ZE, Hernandez C, V, Amaruch GN, de la Morena Gallego JM, Llorente AC. Updated analysis of the efficacy of therapeutic options in primary vesicoureteral reflux. Arch Esp Urol. 2008;61(2):147-59.
234. Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, Hansson S. "The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome." J Urol. 2010 Jul;184(1):280-5.
235. 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
236. 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.
237. Lee OT, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Physician preference is a major factor in management of vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2015;30(1): 131-8
238. 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.
239. Siegel S. Estadística no paramétrica. Ed. Trillas, Tercera edición en español, Junio 1990.
240. George C. Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos. Ed. McGRAW-HILL, 1988.
241. Peña Sanchez de Rivera D. Estadística, Modelos y Métodos.2. Modelos lineales y series temporales. (1989).
242. "BMDP Statistical Software Manual" University of California Press, 1992.







# Anexos



## ANEXO 1

### Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la GUIA CLÍNICA para el tratamiento del RVU primario en niños<sup>6</sup>.

#### ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL RVU Notas aclaratorias al algoritmo

CID: Cistografía Isotópica Directa  
 CICr: Aclaramiento creatinina  
 DV: Disfunción vesical o miccional  
 GFR: Filtrado Glomerular Renal  
 ITU: Infección del tracto urinario

M-alb: Microalbuminuria  
 NR: Nefropatía Reflujo  
 PCr: Creatinina plasmática  
 RVU: Reflujo vesicoureteral  
 TA: Tensión arterial

