

Reflujo vesicoureteral

Vesicoureteric reflux

MIGUEL LUIS PODESTÁ^a, MIGUEL PODESTÁ (H)^b

RESUMEN

El propósito de este artículo de revisión es compilar los factores más frecuentes asociados o vinculados al reflujo vesicoureteral como: a) incidencia, b) mecanismo de transmisión genética, c) etiopatogenia del reflujo, d) su relación con la infección urinaria, e) patogénesis del daño parenquimatoso renal adquirido y congénito en niños con reflujo, f) reflujo intrarrenal y su asociación con el daño renal, g) rol de las disfunciones vesicales no-neurogénicas, h) métodos de diagnóstico y i) presentación clínica.

Se analizan además, distintos aspectos del tratamiento del reflujo que siguen generando controversias; las indicaciones de la profilaxis antibiótica, el tratamiento quirúrgico clásico creando un túnel submucoso ureteral de longitud adecuada y el tratamiento endoscópico con sustancias de abultamiento.

Aún persisten varios aspectos polémicos relacionados con el reflujo, en esta revisión se examinan algunos de ellos. Es el propósito de este trabajo que el lector interesado en el tema de la urología pediátrica se beneficie con la lectura de esta revisión.

Palabras clave: reflujo vesicoureteral, niños, disfunciones vesicales.

ABSTRACT

The intention of this review article was to compile outlining areas surrounding the effects of vesicoureteric reflux (VUR) and associated factors, such as: a) incidence, b) patterns of inheritance, c) etiology of VUR, d) relationship between reflux and urinary tract infection, e) diagnostic imaging studies, f) etiology of acquired and congenital kidney damage related to VUR, g) importance of intrarenal reflux in reflux nephropathy,

h) role of high bladder pressures on the kidney and i) clinical presentation.

In addition, we also discussed the management of VUR which is still controversial, the role of antibiotic therapy and indications of ureteric reimplantation or endoscopic correction of reflux; still debated in the pediatric urologic literature.

Many unanswered questions remain, and are analyzed in this review. We hope the readers will profit from reading this review.

Key words: vesicoureteric reflux, children, bladder dysfunction.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el retorno de orina desde la vejiga al tracto urinario superior (TUS) por la incompetencia en la unión ureterovesical (UUV). Varias afecciones se vinculan con el RVU: infecciones urinarias, dilataciones del TUS, reflujo intrarrenal (RIR), daño parenquimatoso renal, insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial.

Se denomina “primario” al reflujo que se presenta, como resultado de una anomalía anatómica congénita de la UUV, en ausencia de disfunciones vesicales o anomalías estructurales del tracto urinario inferior (TUI). Mientras que, es “secundario” al que ocurre por obstrucciones infra-vesicales (ej. válvulas de la uretra) o por disfunciones neurogénicas. Esta clasificación, cuestionada por algunos, diferencia el mecanismo etiopatogénico responsable del RVU “primario” del “secundario”.

El reflujo también está presente en otras malformaciones, como las duplicaciones completas de la vía excretora, el síndrome de Prune Belly y en el complejo extrofia/epispadias.

Epidemiología

La incidencia de RVU en la población pediátrica oscila entre el 0,4-1,8%.^{1,2} Este hecho asciende al 30-48% al investigar hermanos de pacientes portadores de reflujo.³

a. Académico. Médico Urólogo. Consultor Sociedad Argentina de Urología. Ex Jefe de la Unidad de Urología, HNRG. Ex Profesor Titular de Urología. Facultad de Medicina (UBA). Ex Investigador Independiente (CONICET)

b. Médico Urólogo. Unidad de Urología, HNRG

Correspondencia: podestaml@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Entre un 7 a 9% aproximadamente, de niños con RVU “primario” sufren pérdida progresiva e irreversible de la función renal, al experimentar un severo daño renal bilateral, requiriendo por consecuencia terapias de reemplazo renal.^{4,5} Estos datos difieren de la incidencia del 25% de enfermedad renal crónica atribuida al RVU por Centros de Diálisis y Trasplante.⁶ Esta divergencia obedece a que éste último porcentaje no ha sido extraído de la población general pediátrica.

Por otro lado, entre 30 a 50% de lactantes y niños que consultan por infección urinaria febril (IUF) se les detecta reflujo, al solicitarles la cistouretrografía miccional (CUGM).⁷ Un estudio que incluyó 734 niños con reflujo diagnosticado por presentar IUfs, demostró que 19% eran varones y 79% niñas.⁸

El reflujo también, puede ser diagnosticado al estudiar en el proceso post-natal, pielectasias detectadas durante el embarazo, fluctuando su incidencia entre 10 - 18%.⁹ Con respecto a las bacteriurias asintomáticas se asocian con RVU con mayor frecuencia en niñas de raza blanca que en las de raza negra.¹⁰

REFLUJO FAMILIAR, GENÉTICA

Noe, al investigar 354 hermanos de una cohorte de 275 niños con RVU, identificó 119 (34%) con esta anomalía.³ Además, observó una incidencia de daño renal en 24% de los niños con reflujo que consultaron por IUF, en comparación con 13% en hermanos de pacientes con reflujo, detectados por pesquisa.³ Pero, cuando analizó a los menores de 18 meses de edad, la incidencia de daño renal aumentó al 25%, en pacientes evaluados por catastro.³

Estos hallazgos sugieren un mecanismo de transmisión genética del reflujo; reconociéndose un posible patrón multifactorial autosómico dominante de penetración incompleta, ligado al cromosoma X.

Al investigar distintos genes, se reconoció alguno de ellos en un pequeño número de pacientes con reflujo “primario” exclusivamente, y en otros con síndromes, donde el reflujo estaba presente.¹¹

Al estudiar el genoma en pacientes con reflujo familiar se halló un ligamiento con los cromosomas 6p21, 1p13, 10q26 y 19q13 y mutaciones en otros genes como ROBO2, SOX17 y UPK3A139.¹²⁻¹⁴

Etiopatogenia

Se postula que la posición anormal del brote ureteral de Kupffer en el conducto de Wolff explicaría la ubicación anómala de los orificios ureterales en la base de la vejiga, el trayecto corto o ausente del uréter intravesical y las alteraciones estructurales del triángulo, que favorecen el RVU “primario”.^{15,16}

Es oportuno destacar que los exámenes urodinámicos practicados a niños con control de esfínteres, perfeccionó el conocimiento del ciclo miccional normal y de las disfunciones vesicales neurogénicas y no-neurogénicas.¹⁷ A raíz de estos estudios algunos autores cuestionaron la exclusividad de la incompetencia de la UUV, como único factor etiológico del reflujo “primario”.^{18,19} Se considera que algunas disfunciones no-neurogénicas como la hiperactividad del detrusor (contracciones fásicas durante el llenado vesical, que el niño no puede inhibir), inicia o perpetúa el reflujo, cuando la UUV es marginalmente incompetente.¹⁸⁻²⁰ Esta disfunción produce una sobrecarga de trabajo al detrusor, que con el tiempo altera la pared vesical y la UUV, generando reflujo.

En oposición a esta hipótesis, Ruarte, al revisar estudios video-urodinámicos de 635 niños con hiperactividad del detrusor, halló que solo 220 niños tenían reflujo.²¹ Además, observó que los RVU eran bilaterales en el 51% de los pacientes con presiones intravesicales normales, en contraste con el 31% en niños con contracciones no-inhibidas, concluyendo que la UUV anatómicamente normal no admite la regurgitación de orina, aún en presencia de elevados picos de presión intravesical.²¹

Evaluación por imágenes

Cistouretrografía miccional

La CUGM convencional es el estudio de elección para el diagnóstico del RVU.²² Sin embargo, en la actualidad hay autores que indican en pacientes que consultan por IUF, la gammagrafía renal con DMSA, antes que la CUGM.²³ Dan prioridad al diagnóstico de compromiso renal por encima de la identificación del reflujo.

La CUGM requiere cateterizar la uretra, para llenar la vejiga con sustancia de contraste iodada al 17% en solución salina. Este estudio debe hacerse bajo protección antibiótica y con orina estéril. En cuanto al cálculo del volumen de solución de contraste que debe introducirse en la vejiga, lo efectuamos de acuerdo a la edad del paciente.



Para este fin contamos con varias fórmulas, entre las más usadas por los autores de acuerdo a si el paciente es menor o mayor de 2 años contamos con: 1) en < de 2 años de edad, a) $2 \times \text{edad (años)} + 2 = \text{valor en onzas} \times 30 = \text{ml}$ o b) $7 \times \text{peso (Kg)} = \text{ml}$. Y, en > de 2 años, $\text{edad (años)} + 2 \times 30 = \text{ml}$.^{24,25}

La CUGM categoriza la severidad del RVU y evalúa la anatomía del TUI. La clasificación más utilizada es la del Grupo Internacional de Estudios del Reflujo, que los agrupa en 5 grados: I y II, sin dilatación de la vía excretora; grados III, moderada dilatación uretero-pielocalicial y grados IV y V, dilatación grave con deformación de la papila renal.²⁶ Arant, al estudiar y observar 113 niños con RVU durante 5 años, halló una tasa de curación del 80% para reflujo I y II y del 46% para grados III.²⁷ La rama europea del grupo Internacional del Estudio del Reflujo demostró que si el RVU grado IV persiste luego de 2-3 años de seguimiento, su resolución espontánea disminuye al 16%, incluso si la observación persiste por otros 5 años.²⁸

Hay autores que relacionan el máximo diámetro distal del uréter refluja, como indicador de resolución natural del reflujo.²⁹

Al igual que otros autores, el Servicio de Urología del Hospital de Niños R Gutiérrez no indica la CUGM a hermanos asintomáticos de portadores de RVU, salvo cuando deviene una IUf.³⁰

La cistografía isotópica directa, también, requiere cateterizar la uretra, pero expone al paciente a menor irradiación que la CUGM convencional.³¹ Está indicada en pacientes con control de esfínteres, que pueden orinar a demanda del examinador y para el seguimiento de niños con RVU.

Por último, la cistografía isotópica indirecta precisa la administración intravenosa de ^{99m}Tc-DTPA, dar tiempo/ aguardar a que el radioisótopo se excrete por el riñón y se acumule en la vejiga. Este método evita el sondeo uretral, no obstante, su sensibilidad y especificidad es baja para el diagnóstico certero de reflujo.

Ultrasonografía

La ultrasonografía del aparato urinario es el estudio indicado para iniciar la investigación de un paciente con IUf. La ultrasonografía obstétrica permite el diagnóstico de dilataciones del tracto urinario, que en un 10% pueden corresponder a la presencia de un RVU.³²

Hay opiniones disímiles en relación a si se debe o no efectuar una CUGM, en la investigación

de dilataciones prenatales, luego del nacimiento. Algunos sostienen que no es necesario hacerla en todos los casos en que se investigue dilataciones prenatales del TUS.³³ Otros, son partidarios de realizarla exclusivamente a lactantes con pieloectasias que persisten luego del nacimiento.³⁴ Fundamentan esta conducta en el hallazgo de 44% de RVUs grado IV al estudiar dilataciones leves postnatalmente. Una postura intermedia es efectuar la CUGM a lactantes con persistencia post-natal de ectasia pielocalicial grado II de acuerdo a la clasificación de la Sociedad de Urología Fetal.³⁵

Gammagrafía renal con ^{99m}Tc-ácido dimercaptosuccinico (99m Tc- DMSA) y Mag 3

Este estudio es el de mayor sensibilidad y especificidad para documentar lesiones renales asociadas al reflujo e informar sobre la función renal relativa de cada riñón. La persistencia del defecto cortico-intersticial focal 6 meses después de una IUf es indicador de daño irreversible.³⁶

Finalmente, el renograma diurético por secreción tubular con ^{99m}Tc-mercaptoacetil-triglicina (MAG 3) es otro examen que detecta lesiones renales y el drenaje de las vías urinarias superiores.

Reflujo "primario" y daño renal

En 1960 Hodson y Edwards denominaron pielonefritis crónica atrófica no obstructiva al daño renal observado en niños con RVU "primario".³⁷ Años más tarde, Bailey acuñó el término nefropatía por reflujo, enfatizando el rol que ejerce el RVU en la etiopatogenia de la pielonefritis crónica no obstructiva.³⁸ La asociación de RVU e IUf es la propuesta dominante para explicar el mecanismo por el cual el riñón puede sufrir un daño adquirido, progresivo y permanente después de una IUf.

Es importante considerar que en la práctica clínica, no es infrecuente observar niños con RVU y antecedentes de IUf, en los cuales sus riñones no presentan daño parenquimatoso. Estas dos situaciones clínicas despertaron el interrogante, acerca de cuál es la razón por la cual el riñón reacciona de diferente modo a la noxa que provoca la IUf en presencia de RVU. La respuesta a este interrogante se relacionó con la presencia o no de RIR.³⁹

Hodson y col. documentaron, en un estudio experimental realizado en lechones con reflujo inducido quirúrgicamente, que es necesario la presencia de una papila renal que permita el flujo retrógrado de orina hacia el interior de los túbulos, para que ocurra un daño focal túbulo-intersticial.⁴⁰

Histológicamente, se observa en las áreas afectadas del riñón un predominio de tejido inflamatorio, gran cantidad de granulocitos, dilatación o contracción de túbulos, glomérulos normales que alternan con otros con signos de esclerosis y finalmente tejido cicatricial.

Años más tarde, Ransley y Risdon en una nueva investigación, similar a la de Hodson y col., confirmaron que los riñones con uréteres reflujaes tenían retracciones focales cicatrizales.⁴¹ Y, que la infección urinaria era un requisito indispensable para que tenga lugar la retracción cicatricial; confirmando que hay papilas que facilitan el RIR, ubicadas preferentemente en los polos renales.⁴²

Smellie y col. establecieron una clasificación del daño renal asociado al reflujo en: a) leves, no más de una zona con retracción parenquimatosa; b) graves, más de una retracción cortical pero con áreas de parénquima normal; c) severos, adelgazamiento irregular del tejido renal, y d) riñón pequeño con escasa o nula función.⁴³

Cabe recordar que el reflujo puede ser diagnosticado al evaluar, luego del nacimiento, dilataciones prenatales de la vía excretora.³² Estos RVU se distinguen por su severidad (grados III-V), bilateralidad y la coexistencia de daño renal antes de haber sufrido una IUf.³² Estos hallazgos cambiaron el paradigma que el daño renal asociado al RVU ocurre exclusivamente en presencia de IUfs.

Un aporte de Mackie y Stephens explicaría el origen del daño renal congénito.⁴⁴ Cuando el orificio ureteral se encuentra en una posición anómala en la vejiga, el brote ureteral al contactar en el tejido metanéfrico en un lugar anormal, induce la formación de tejido renal displásico o hipoplásico. Años más tarde, Becú y col. publicaron los hallazgos histológicos de 27 riñones de niños con RVU "primario" severo unilateral, rotulados como riñones pielonefríticos crónicos.⁴⁵ Lo sorprendente es que estos autores demostraron en las áreas renales definidas con pielonefríticas en 13 pacientes la presencia de displasia renal hipoplasia segmentaria en 14; similares observaciones fueron publicadas con anterioridad por otros autores.⁴⁶⁻⁴⁸

Disfunciones vesicales no-neurogénicas y RVU "primario"

Hay dos disfunciones que se han relacionado con el RVU, la hiperactividad del detrusor durante el llenado vesical, ya mencionada en la sección de etiopatogenia y el Síndrome de Hinman.^{18,49} Es-

te último, es muy poco frecuente, y se caracteriza por la falta de relajación del esfínter externo de la uretra durante la micción, provocando una obstrucción funcional infravesical que deteriora gradualmente la vejiga, provoca reflujo en el 50% de los casos y compromete el aparato urinario alto.⁴⁹

En las últimas dos décadas, se efectuaron estudios urodinámicos en lactantes, comprobando a esa edad, una manifiesta hiperactividad del detrusor durante el llenado vesical (elevados picos de presión intravesical) y ausencia de coordinación vésico/ esfintérica durante la micción;⁵⁰ otorgando nuevamente a estas contracciones un rol patológico en la génesis del reflujo, en analogía a los hallazgos urodinámicos observados en niños con control de esfínteres.⁵¹

Sin embargo, investigaciones video-urodinámicas en lactantes con RVU "primario", realizadas en nuestro hospital, aunque reconocen la existencia de hiperactividad del detrusor y la incoordinación vésico/esfinteriana, no pudieron demostrar la acción protagónica de estos picos de presión intravesical sugerida por los anteriores autores.^{52,53} En la experiencia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, el RVU se inició en el 65% de los lactantes estudiados²¹(reflujos) a baja presión, y en el 35% (9 reflujos) con presiones entre 30 y 70 cm de agua.⁵⁴ Así mismo, el daño renal fue significativamente más frecuente en los reflujos a baja presión, que se inician al comienzo del llenado vesical.⁵²⁻⁵⁴

Whahll y col. en otro estudio reconocen que los reflujos en lactantes ocurren durante el llenado vesical con presiones bajas, a raíz de contracciones no-inhibidas o durante la micción en un 37%, 26% y 37%, respectivamente.⁵⁵

En pocas palabras, los estudios urodinámicos en la edad pediátrica deben ser cuidadosamente interpretados, dado que el ciclo miccional sufre cambios durante el desarrollo y crecimiento.⁵¹

Formas de presentación

El RVU está presente en 30 a 50% de los niños que consultan por IUf.⁷ El diagnóstico de la IUf depende de la concentración de gérmenes uropatógenos en la orina, pudiendo variar al método utilizado para recolectar la muestra de orina.⁵⁶ La infección urinaria se confirma con el aislamiento de ≥ 100.000 unidades formadoras de colonias (ufc/ml) de un germen único, en una muestra de orina obtenida al acecho durante la micción. Si la muestra de orina se logra a través de punción suprapúbica, una sola colonia confirma la IU y



≥ 1000 ufc/ml en muestras logradas por cateterismo uretral.

La elevación de la proteína C reactiva y la procalcitonina sérica son exámenes de laboratorio de mayor sensibilidad para precisar el compromiso renal.⁵⁷

Otra forma de presentación, mencionada con anterioridad, en la sección daño renal, se observa en lactantes con reflujo diagnosticado al evaluar dilataciones prenatales de la vía excretora, luego del nacimiento. Estos reflujos tienen 20 a 40% de posibilidad de mejorar o curarse luego de 2-3 años de seguimiento.³²

Otro modo de manifestarse el reflujo es en niñas con RVU de bajo grado de severidad, al padecer IU recurrentes y síntomas de hiperactividad idiopática del detrusor vesical (polaquiruria, imperiosidad miccional y frecuentemente escapes de orina por urgencia).¹⁷ Finalmente, están los reflujos que se pesquisan a través de la investigación del reflujo familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con RVU genera controversias entre urólogos, nefrólogos y pediatras.^{58,59} Sus objetivos incluyen: 1) evitar nuevas IUf; 2) prevenir lesiones en el parénquima renal; 3) precaver el empeoramiento de daños renales ya existentes y 4) conservar la función renal.⁶⁰

La elección del tipo de tratamiento (médico o quirúrgico) se sustenta en factores tales como: 1) edad y sexo del paciente al diagnóstico del RVU; 2) severidad y uni o bilateralidad del RVU; 3) inicio del RVU en el curso de la CUGM (durante el llenado o el vaciado de la vejiga); 4) de acuerdo a si el diagnóstico fue por la evaluación de una IUf o por el estudio post-natal de una hidronefrosis; 5) existencia y gravedad de daño renal presente y 7) si existen disfunciones vesicales concomitantes.⁵⁹⁻⁶¹

Sin duda otro importante factor, ya mencionado en la sección evaluación por imágenes, en la elección del tratamiento del reflujo "primario" es la tendencia natural del reflujo a mejorar o desaparecer con el crecimiento.^{27,28} No obstante, hay que tener presente que existe un sub-grupo de pacientes en los cuales el RVU persiste a pesar del transcurso de los años, quedando expuestos a las secuelas asociadas al reflujo.²⁸

Tratamiento médico

Incluye, tratamiento de la infección aguda, profilaxis antibiótica, higiene de los genitales y

en niños con control de esfínteres, micciones periódicas. Hay autores que cuestionan y critican la indicación, la duración y la modalidad continua o intermitente de la profilaxis antibiótica.^{62,63}

El Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría y el Comité de Infectología indican profilaxis antibiótica continua en los siguientes cuadros clínicos: 1) lactantes < de 12 meses con RVU de cualquier grado, que se extenderá durante un año y donde se reevaluará su continuidad; 2) lactantes < de 12 meses, con RVU identificado en el contexto de estudios de pielectasias prenatales; 3) niños > de 1 año con RVU \geq grado III y 4) niños con RVU, independiente del grado con disfunción vesical.⁶⁴ En esta última situación se recomienda el tratamiento simultáneamente de la disfunción vesical y/o intestinal. La profilaxis antibiótica se prescribe en una sola toma nocturna con cefalexina (30 mg/kg/día) en < de 2 meses de edad; trimetoprima/sulfametoxazol a partir del mes de vida (2 mg/kg/día) y nitrofurantoína (2 mg/kg/día) a partir de los 2 meses.⁶⁴

Los estudios que cuestionan la profilaxis antibiótica continua y prolongada, sobre todo en pacientes con RVUs de bajo grado, esgrimen que estos pacientes padecen similar cantidad de infecciones urinarias recurrentes y lesiones focales renales, con o sin profilaxis antibiótica.⁶³ De más esta decir que esto no sucede en pacientes con reflujos de alto grado.

La vigilancia médica ulterior incluye controles periódicos clínicos, de laboratorio (cultivos de orina ante sospecha de IUf) y de imágenes que se adecuan a la edad del paciente, gravedad del reflujo y compromiso de la función renal. Si existe daño renal se solicitan análisis anuales de función renal, controles de microalbuminuria y de acidosis tubular renal.⁶⁴ La ultrasonografía renal/vesical se solicita cada 6 meses en los lactantes con RVU severo durante el 1^{er} año de seguimiento y luego anualmente. La evaluación se completa con la gammagrafía con ^{99mTc} - DMSA (a los 6 meses de haber sufrido una infección urinaria febril) y de acuerdo a la evolución clínica del paciente repetimos el estudio a los 5 años de seguimiento.

La CUGM en los lactantes con reflujo se repite a los 2 a 3 años de la inicial.

Tratamiento quirúrgico

Se indica el tratamiento quirúrgico o endoscópico en pacientes con IUf recurrentes a pesar de la profilaxis antibiótica continua, y, en pacientes con

reflujos severos (IV y V) que persisten luego de 2 a 3 años de seguimiento clínico. También, se practica la corrección del RVU en pacientes cuyas familias no pueden cumplir con el tratamiento médico o pautas de supervisión clínica, antes mencionadas.⁶² Hay autores que apoyan corregir el RVU, en pacientes de sexo femenino, si persiste más allá de la pubertad, para evitar posibles complicaciones durante el embarazo.⁶⁵

El tratamiento quirúrgico tradicional se basa en crear un túnel submucoso intravesical del uréter que permite el pasaje de orina del uréter a la vejiga y evita la regurgitación desde la vejiga al TUS. Las técnicas más frecuentemente utilizadas son la de Cohen (vía intravesical) y la de Lich-Gregoire (vía extra-vesical).^{66,67} Estos procedimientos brindan un porcentaje de resolución del reflujo del 95%, cuando los uréteres son de calibre normal y del 80% cuando están dilatados.

El tratamiento endoscópico, con sustancias biomédicas de abultamiento, ha sido reconocido como una opción efectiva para corregir el RVU.⁶⁸ Hay varios productos en el mercado, los más utilizados son el copolímero de dextranomer/ac hialurónico (Deflux) y el copolímero de poliacrilato en polialcohol (Vantris). Se inyectan estas sustancias por vía endoscópica, por debajo del meato ureteral produciendo un abultamiento de la misma. La tasa de éxito con este método en pacientes correctamente seleccionados oscila entre un 68%- 90%, teniendo presente que dichos pacientes requieren seguimientos a largo plazo, ya que existen recurrencias del reflujo y obstrucciones en la UUV.⁶⁹ Los mejores resultados se observan en los reflujos de bajo grado que por lo general solo requieren tratamiento médico.

Finalmente, la cirugía robótica es una nueva opción quirúrgica para reimplantar uréteres refluja-ntes pero cabe destacar que por el momento no alcanza el estándar de oro que otorga la cirugía a cielo abierto o el tratamiento endoscópico, se realiza en centros puntuales como los que figuran en la cita bibliográfica.⁷⁰

BIBLIOGRAFÍA

- Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000; 30(9):587-93.
- Ransley PG. Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12 (3):246-55.
- Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol.* 1992; 148(5 Pt 2):1739-42.
- Quesada EM, Podestá ML, Gardes A. Reflujo vesicoureteral primario: estudio evolutivo de 102 pacientes. *Rev Argent Urol Nefrol.* 1984; 50:11-14.
- Smellie J, Barratt TM, Chantler C, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9265):1329-33.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes, Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6Pt1):1416-21.
- Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol.* 1992; 148(5Pt2):1640-2.
- Weiss R, Tamminen-Möbius T, Koskimies O, et al. On behalf of the International Reflux Study in Children. Characteristics at Entry of Children with Severe Primary Vesicoureteral Reflux Recruited for a Multicenter, International Therapeutic Trial Comparing Medical and Surgical Management. *J Urol.* 1992; 148(5Pt2):1644-49.
- Nguyen HT, Hendon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatric Urol.* 2010; 6(3):212-31.
- Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child *Pediatrics.* 1991; 87:538.
- Nino F, Ilari M, Noviello L, et al. Genetics of Vesicoureteral Reflux. *Current Genomics* 2016; 17(1):70-9.
- Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgees KE, et al. Copy-number disorders are common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(6):987-97.
- Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, et al. ROBO2 gene variations are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(4):825-31.
- Gimelli S, Caridi G, Berri S, et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat* 2010; 31(12):1352-9.
- Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteric reflux. *J Urol.* 1962; 87:669-80.
- Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. The intravesical ureter in primary reflux. *J Urol.* 1969; 101 (6):824-32.
- van Gool JD, Hjälmås K, Tamminen-Möbius T, et al. On behalf of the International Reflux Study in Children. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1992; 148 (5 Pt 2):1699-702.
- Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol.* 1992; 148(5 Pt 2):1703-5.
- Fuentes M, Magalhães J, Barroso U. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children. *Front Pediatr.* 2019;7: 298. doi: 10.3389/fped.2019.00298. eCollection 2019.



20. Koff SA, Murthagh D. 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.
21. Ruarte AC. Urodinamia en Urología Pediátrica. En: Infecciones urinarias en la Infancia y Adolescencia. Editores Garimaldi J y Lubetkin AM. Cap. IV. Editorial Científica Interamericana SACI Arg. 1998. Págs.113-157.
22. Lebowitz RL. The detection of vesicoureteral reflux in the child. *Invest Rad.* 1986; 21(7):519-31.
23. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. 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.
24. Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Estimating normal bladder capacity in children. *J Urol.* 1987; 158(6):2261-4.
25. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983; 21(3):248.
26. Lebowitz RL, Obling H, Parkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children.* *Ped Rad.* 1985; 15(2):105-9.
27. Arant BS. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: Follow-up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology study group. *J Urol.* 1992; (5Pt2)148:1683-7.
28. Tamminen-Möbius T, Bruñiré E, Ebel KD, et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical management. *J Urol.* 1992; 148(5Pt2):1662-6.
29. Arlen AM, Kirsch AJ, Leong T, et al Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2017; 13(4):383.e1-383.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.01.012
30. Wan J, Greenfield SP, Ng M, et al. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol.* 1996; 156(2Pt2):677-9.
31. Godley M, Ransley PG, Parkhouse HF, et al. Quantification of vesico-ureteral reflux by radionuclide cystography and urodynamics. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4(5):485-90.
32. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS (Jr) et al. Pediatric vesicoureteral reflux guideline 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.
33. Mears AL, Raza SA, Sinha AK, et al. Micturating cystourethrograms are not necessary for all cases of antenatally diagnosed hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2007; 3(4):264-7.
34. Nerli RB, Amarkhed SS, Ravish IR. Voiding cystourethrogram in the diagnosis of vesicoureteral reflux in children with antenatally diagnosed hydronephrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2009; 5(1):36-9.
35. Estrada CR, Peters CA, Retik AB, et al. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis-should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol.* 2009; 181(2):801-6.
36. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelo-nephritis renal scarring a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol.* 2009; 181(1):290-7.
37. Hodson JS, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol.* 1960; 11:219-31.
38. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux in the urinary tract infection and chronic pyelonephritis- reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1973; 1(3):132-41.
39. Rolleston GL, Mailing TM, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch. Dis Child.* 1974; 49(7):531-9.
40. Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol.* 1975; Suppl 13:1-26.
41. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol.* 1978; Suppl 14(1):1-35.
42. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res.* 1975; 3:105-109.
43. Smellie JM, Edwards D, Hunter N, et al. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int.Suppl* 1975; 8:S-65-75.
44. Stephens FD. The pathogenesis of renal dysplasia. In: Stephens FD (Ed) *Congenital malformations of the urinary tract.* New York: Praeger; 1983:193-201.
45. Becu L, Quesada EM, Medel R, et al. Small kidney associated with primary vesicoureteral reflux in children. A pathological overhaul. *Eur Urol.* 1988; 14(2):127-40.
46. Bialelestock D. Renal malformations and pyelonephritis. The role of vesico-ureteral reflux. *Aust NZ Surg.* 1963; 33:114-27.
47. Habib R, Courtecuisse V, Ehrensperger J, et al. Hypoplasie segmentaire du rein avec hypertension arterielle chez l' enfants. *Ann Pediat (Paris)* 1965; 12:262-79.
48. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol.* 1993; 40(6):308-14.
49. Hinman F, Baumann FW. Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol.* 1973; 109 (4):727-32.
50. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al. Urodynamic patterns in infants with normal urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol.* 1998; 81(3):461-7.

51. Chandra M, Maddis H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1996; 155(2):673-7.
52. Podestá ML, Castera R, Ruarte AC. Videourodynamic findings in young infants with severe primary reflux. *J Urol.* 2004; 171(2Pt1):829-33.
53. Podestá ML, Dopazo P, Podestá M (h). Cambios funcionales del tracto urinario inferior en lactantes con reflujo primario severos: 4 años de seguimiento. *Rev Arg de Urol.* 2013; 78(1):32-9.
54. Podestá ML, Castera R, Chappero L. Renal parenchyma abnormalities in infants with dilating vesicoureteral reflux: relation to reflux severity and pressure at onset. *J Urol.* 2010; 183(6): 2367-72.
55. Wahll L, Bachelard M, Sjoström S, et al. Is the mode of occurrence of vesicoureteral reflux correlated to bladder function and spontaneous resolution? *J Pediatr Urology* 2009; 5(3):170-7.
56. Haid B, Roesch J, Strasser C, et al. The method of urine sampling is not a valid predictor for vesicoureteral reflux in children after febrile urinary tract infections. *J Pediatr Urol* 2017; 13(5):500.e1-500.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.01.025.
57. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchyma involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41(2):393-9. doi: 10.1007/s11255-008-9472-2.
58. Stein R, Dogan HS, Hoebe P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015; 67(3):546-58.
59. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2010; 184(3):1134-44.
60. Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux who benefits from surgery? *Urol Clin North Am.* 2004; 31(3):535-41.
61. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: III Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010; 184(1):286-91.
62. Prisca RA, Gozar H, Prisca AM, et al. Parent compliance: a bad predictor of resolution and a problem in the application of EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Int Urol Nephrol.* 2017 49(5):741-745. doi: 10.1007/s11255-017-1551-9.
64. Podestá ML, Falke G, Exeni A. Reflujo Vesicoureteral. En: *Nefrología Pediátrica 3ª* Editores. Ferraris J y Briones Orfila M, Editorial Fundación, Soc Arg Pediatría; 2017 (3):321-6.
63. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014; 370(25):2367-76.
65. Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2008; 102(7):780-4.
66. Cohen SJ. The Cohen reimplantation technique. In: Bersma D, Duckett JW, Paul NW et al (Ed.). *Urinary system malformations in children.* New York. Liss; 1977:391.
67. Gregoir W. Lich - Gregoir operation. In: *Surgical Pediatric Urology.* Eckstein HB, Hohenfellner R, Williams DI Ed. Stuttgart: Thieme; 1977:265-72.
68. Kaye HW, Srinivasan AK, Delaney C, et al. Clinical and radiographic results of endoscopic injection: defining measures of success for vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2012; 8(3):297-303.
69. Cosentino M, Caffaratti J, Bujons A, et al. Reflujo vesicoureteral. Tratamiento endoscópico. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(4):349-52.
70. Boysen WR, Ellison JS, Kim C, et al. Multi-institutional review of outcomes and complications of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for treatment of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2017; 197(6):1555-61.

Texto recibido: 30 de setiembre de 2019.

Aprobado: 15 de febrero de 2020.

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Forma de citar: Miguel Luis Podestá ML, Podestá M. Reflujo vesicoureteral. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2020;62(276):7-14.