

Factores pronósticos del reflujo vesicoureteral en pediatría por grado (I–V)

Introducción y clasificación

En la evidencia revisada, la severidad del reflujo vesicoureteral (RVU) se reporta de forma consistente en una escala ordinal por grados I a V, y las tasas de resolución espontánea disminuyen progresivamente conforme aumenta el grado (p. ej., resolución espontánea por grado I–V: 70%, 71%, 53%, 25% y 8%).[1] El grado funciona como un determinante pronóstico central porque, por cada incremento de 1 grado, aumentan las probabilidades de persistencia del RVU (odds ratio 1.6 por cada unidad de aumento en el grado).[2] De forma paralela, el grado se relaciona con la probabilidad de requerir corrección quirúrgica (odds ratio 5.6 por cada unidad de aumento en el grado).[2]

Además, el grado se asocia con desenlaces renales: se ha descrito que “cuanto mayor es el grado, mayor daño renal se encuentra”, y existen modelos multivariados donde el riesgo de defectos corticales focales en DMSA se incrementa especialmente en grados IV y V (OR 28.2 y OR 84.9, respectivamente).[3, 4]

Factores pronósticos transversales

En conjunto (sin estratificar por grado), varios factores clínicos, anatómicos e imagenológicos se asocian de manera consistente con persistencia, recurrencia de ITU y/o daño renal. En particular, medidas derivadas de la cistouretrografía miccional (VCUG) como el “ureteral diameter ratio” (UDR) aportan información pronóstica: por cada incremento de 0.1 en UDR aumentan las odds de persistencia (OR 2.6), y también aumentan con el diámetro ureteral (UD) (OR 1.28 por cada unidad).[2] Se observaron umbrales clínicamente relevantes: ningún niño con UDR >0.43 tuvo resolución espontánea temprana, y UDR >0.30 se asoció con baja probabilidad de resolución espontánea a lo largo del tiempo.[2, 5]

La lateralidad y la dinámica del reflujo en la VCUG también se vinculan con evolución: la resolución espontánea fue más frecuente con RVU unilateral y con menor UDR, y se describió que los pacientes que resolvían espontáneamente tendían a refluir más tardíamente durante el ciclo vesical.[2, 5] La edad al diagnóstico puede modificar el pronóstico de persistencia, ya que se reportó menor odds de persistencia en quienes fueron diagnosticados antes de 12 meses (OR 0.66).[2]

En cuanto a infección y disfunción miccional, la disfunción vesical e intestinal (BBD) y las ITU febriles “breakthrough” se describen como predictores negativos de resolución del RVU.[6] En el ensayo/estudio sobre recurrencia de ITU febril/sintomática (F/SUTI), la presencia de BBD basal se asoció con mayor riesgo de recurrencia (HR ajustado 2.07), y la cicatriz renal en DMSA basal también incrementó el riesgo (HR ajustado 2.88).[7] En esa misma línea, el mayor riesgo absoluto de recurrencia se observó cuando coexistían BBD y cualquier grado de RVU (56%).[7]

Respecto al daño renal, la presencia de RVU se asoció con cicatriz renal ($p=0.001$) y se reiteró la relación dosis-respuesta con el grado de RVU.[3] La severidad de la ITU influye: se reportó mayor riesgo de cicatriz en ITU complicada y recurrente ($p=0.0002$), y en modelos multivariados la presencia de ≥ 2 ITU febriles se asoció con mayor riesgo de defectos focales (OR 3.9).[4, 8] También se observó mayor proporción de cicatriz renal con PCR positiva (32% vs 14% con PCR negativa).[3]

Las pruebas funcionales y de cicatriz (DMSA/radionúclidos) aportan información pronóstica: un defecto focal de captación puede observarse en 10–40% de niños con RVU sintomático, y 10–20% de quienes presentan ese defecto pueden desarrollar hipertensión o enfermedad renal terminal en seguimiento.[6] Además, un defecto focal en el estudio radionúclido se ha descrito como factor de riesgo de ITU febril “breakthrough” y como herramienta para identificar pacientes en riesgo de RVU sintomático persistente.[6]

Finalmente, se reportaron asociaciones con enfermedad renal crónica (ERC): la cicatriz renal y el antecedente de

pielonefritis aguda (APN) fueron factores de riesgo para desarrollar ERC estadio ≥ 2 (HR ajustados 3.66 y 3.10, respectivamente), y la edad de diagnóstico también se asoció al riesgo en ese modelo (comparaciones por grupos etarios).[9] En otro análisis, el grupo de RVU bilateral de alto grado tuvo mayor riesgo de ERC estadio ≥ 2 (HR crudo 2.20).[9]

Grado I

Resolución espontánea

En una cohorte que reportó resolución espontánea por grado, el RVU grado I resolvió espontáneamente en 70% (7/10).[1] En un abordaje observacional, se planteó que una sola cistografía miccional normal (sin evidencia de RVU) puede ser aceptable para establecer resolución.[10] En otra recomendación de seguimiento por técnica radionúclida, se indicó que la cistografía radionúclida periódica cada 12–24 meses es opcional para grado 1.[11]

Daño renal

Las fuentes sintetizadas no aportaron predictores específicos de daño renal para grado I como estrato aislado.[1]

Necesidad quirúrgica

En tratamiento endoscópico, se reportó una tasa de éxito para grado I de 89% en un análisis resumido de resultados endoscópicos por grado.[12] En un metaanálisis, la resolución tras un tratamiento endoscópico para grados I–II (combinados) fue 78.5% por uréter, con tasas de 68% en un segundo intento y 34% en un tercero si fallaba la primera inyección.[13]

Otros desenlaces

En recomendaciones, se señaló que la significancia clínica de RVU grado I y la necesidad de evaluación continua no están definidas, lo que refleja incertidumbre pronóstica en este estrato pese a la alta tasa de resolución espontánea.[1]

Grado II

Resolución espontánea

En la misma cohorte por grado, el RVU grado II tuvo resolución espontánea en 71% (23 casos), reafirmando el mejor pronóstico global de los grados bajos frente a los grados más altos.[1]

Daño renal

En una serie que reportó cicatriz por grado en “refluxing units”, aproximadamente 33% de las unidades con RVU grado II mostraron cicatriz, con incremento progresivo en grados superiores (55% en III, 71% en IV y 100% en V).[8]

Necesidad quirúrgica

Para corrección endoscópica, se reportó un éxito de 83% en grado II en una síntesis de tasas por grado.[12] En el metaanálisis por uréter, la resolución tras un tratamiento para grados I–II (combinados) fue 78.5%.[13]

Otros desenlaces

En un análisis de riesgo de recurrencia de F/SUTI estratificando por entrenamiento de esfínteres y grado, los niños no entrenados con RVU grado I o II tuvieron riesgos bajos de recurrencia (16% para grado I o II en el estrato no entrenado, comparado con 10% sin RVU).[7]

Grado III

Resolución espontánea

En la cohorte con reporte por grado, el RVU grado III tuvo resolución espontánea en 53% (21 casos).[1] En un estudio que evaluó predictores de resolución, el grado (bajo vs alto), la función renal diferencial por DMSA (split renal function) y la presencia de hidronefrosis asociada fueron predictores significativos en análisis univariado.[14] En ese mismo trabajo, una split renal function <40% se asoció con menor tasa de resolución (45% vs 77% cuando era >40%).[14] Cuando existe cicatriz renal asociada, se describió que el RVU con cicatriz no resolvió espontáneamente y aumentó el riesgo de ITU “breakthrough”, lo que empeora el pronóstico de resolución esperable en este estrato intermedio.[15]

Daño renal

En la serie por grado, aproximadamente 55% de las unidades con RVU grado III presentaron cicatriz renal en DMSA.[8] En un estudio que listó factores asociados a cicatriz renal, el grado III de RVU se incluyó entre los factores asociados (y se jerarquizó por importancia por detrás de grado IV/V y ecografía anormal), junto con marcadores clínico-microbiológicos como PCR >40 mg/L, fiebre ≥39°C y germen no E. coli.[16] En otra descripción, los niños con cicatriz renal tendieron a presentar RVU de alto grado (III–V), apoyando la idea de que el paso a grado III marca un umbral pronóstico relevante para riesgo renal.[17]

Necesidad quirúrgica

En un resumen de evolución de lactantes inicialmente tratados con profilaxis antibiótica continua (CAP), 17.7% requirieron tratamiento quirúrgico subsecuente, usualmente mediante un procedimiento abierto, lo que contextualiza la probabilidad de escalamiento terapéutico en grados moderados en la práctica.[18] Los criterios para decidir cirugía incluyeron RVU persistente grado III–V, ITU “breakthrough”, incumplimiento del tratamiento y deterioro de la función renal.[18] En el metaanálisis de resultados endoscópicos, la resolución tras un tratamiento fue 72% por uréter para grado III.[13]

Otros desenlaces

La cicatriz renal en DMSA se asoció a la vez con baja resolución espontánea y mayor riesgo de ITU “breakthrough”, lo que convierte a la cicatriz en un factor pronóstico transversal que adquiere relevancia particular en grados III–V.[15] En análisis de subgrupos del RIVUR, el subgrupo de niños con grado III sin BBD (45% de la muestra) tuvo un NNT observado de 24 para prevenir recurrencia de ITU, sugiriendo menor beneficio absoluto de profilaxis en ese perfil específico (comparado con subgrupos de mayor riesgo).[19]

Grado IV

Resolución espontánea

En la cohorte por grado, el RVU grado IV mostró resolución espontánea en 25%, reflejando el descenso marcado del potencial de resolución al pasar a reflujo de alto grado.[1] En un análisis por unidades renales, se observó que las unidades con grado severo (IV–V) fueron 85% menos propensas a resolverse que las de grado leve-moderado (I–III).[18]

Daño renal

En un modelo multivariado, el grado IV se asoció a un riesgo elevado de defectos corticales focales en DMSA (OR 28.2) y el antecedente de ≥ 2 ITU febriles también incrementó el riesgo (OR 3.9).[4] En la serie por “refluxing units”, 71% de las unidades con grado IV presentaron cicatriz.[8] En un estudio que reportó “grades 0–4 VUR”, el grado 4 mostró mayor proporción de unidades con “any scarring” (30%) y “new scarring” (21%) frente a los otros grados, lo que es consistente con el alto riesgo de cicatriz en severidad avanzada.[20]

Necesidad quirúrgica

En tratamiento endoscópico, se reportaron tasas de resolución tras una inyección periureteral de 70.4% para grado IV en una serie grande, y de 59% para grado IV en una síntesis por grado; adicionalmente, el metaanálisis reportó 63% por uréter para grado IV tras un tratamiento.[12, 13]

Otros desenlaces

En análisis de subgrupos del RIVUR orientados al beneficio absoluto de la profilaxis, los niños con grado IV y BBD (1% de la muestra) tuvieron un NNT de 2 para prevenir recurrencia de ITU, destacando un perfil de riesgo/beneficio especialmente favorable a CAP en este estrato de alto riesgo.[19]

Grado V

Resolución espontánea

Para grado V, se ha descrito que la resolución espontánea sin intervención quirúrgica es rara, lo que anticipa persistencia y/o necesidad de estrategias activas de manejo en una proporción importante de pacientes.[12] En la cohorte que reportó resolución por grado, la resolución espontánea fue 8% en grado V.[1]

Daño renal

En la serie por “refluxing units”, 100% de las unidades con RVU grado V mostraron cicatriz en DMSA, lo que subraya la alta carga de daño parenquimatoso en este extremo de severidad.[8] Asimismo, en el modelo multivariado de defectos focales, el grado V se asoció a un riesgo extremadamente elevado (OR 84.9).[4]

Necesidad quirúrgica

En una guía/consenso de manejo, en lactantes con grado V y cicatriz se propuso CAP como opción preferida inicial, con cirugía como alternativa razonable.[11] En pacientes con grado V persistente, la reparación quirúrgica se consideró la opción preferida.[11] En el subgrupo de grado V unilateral, también se describió CAP como preferida para manejo inicial, con reparación quirúrgica como alternativa razonable.[11]

Otros desenlaces

En tratamiento endoscópico, se reportó resolución de 61.9% para grado V tras una sola inyección en una serie grande, mientras que en un metaanálisis la resolución tras un tratamiento fue 51% por uréter para grado V; en una síntesis por grado, se reportó 62% para grado V.[12, 13]

Síntesis

A nivel práctico, los datos disponibles permiten resumir un gradiente pronóstico claro por severidad. En resolución espontánea, la cohorte por grado mostró tasas altas en grados I–II (70–71%) y más bajas en grados IV–V (25% y 8%).[1] En una síntesis clínica adicional, se reportó que la resolución es cercana a 80% para grados I–II y de 30–50% para grados III–V en 4–5 años de seguimiento, lo que es congruente con el patrón anterior.[6] En otra fuente, se estimó que 70–80% de los niños con grado I–II resolverán espontáneamente hacia los 5 años de edad.[12]

En términos de daño renal, la severidad del RVU se asoció con mayor prevalencia de cicatriz: 38% en reflujo leve versus 73% en reflujo severo en una serie, y el RVU de alto grado (IV–V) se asoció con una mayor probabilidad de cicatriz frente a RVU de bajo grado (I–III) o ausencia de RVU en revisiones y estimaciones de riesgo relativo.[3, 8] En un análisis, las odds de cicatriz en grado IV o V fueron 22 veces más altas que en ausencia de RVU.[16]

La siguiente tabla resume, con los datos explícitamente reportados, la evolución por grado en dos ejes (resolución espontánea y cicatriz), destacando el gradiente pronóstico.

Grado de RVU	Resolución espontánea reportada	Cicatriz renal reportada
I	70%[1]	Sin dato específico por grado I en las fuentes sintetizadas[1]
II	71%[1]	33% de unidades con cicatriz[8]
III	53%[1]	55% de unidades con cicatriz[8]
IV	25%[1]	71% de unidades con cicatriz[8]
V	8%[1]	100% de unidades con cicatriz[8]

Implicaciones clínicas y manejo

Los factores pronósticos anteriores se traducen en decisiones de profilaxis, vigilancia y escalamiento terapéutico. En cuanto a profilaxis antibiótica continua (CAP), el ensayo RIVUR mostró reducción de recurrencia de ITU con profilaxis (riesgo relativo 0.55) y una reducción del riesgo de recurrencias de 50% (HR 0.50), con mayor efectividad cuando la infección índice fue febril (HR 0.41) y cuando existía BBD basal (HR 0.21).[21] En ese mismo ensayo, no se observó diferencia significativa en la ocurrencia de cicatriz renal entre profilaxis y placebo (11.9% vs 10.2%).[21] En recomendaciones clínicas, se indicó CAP para menores de 1 año con RVU e historia de ITU febril, y se consideró que en ausencia de ITU febril previa CAP puede ofrecerse como opción en grado I–II detectado por cribado (y se recomienda en grado III–V detectado por cribado).[10]

Cuando el riesgo de recurrencia y/o daño es alto, los eventos durante el seguimiento guían el cambio de estrategia. En una cohorte seguida conservadoramente, 16% requirió intervención quirúrgica, principalmente por ITU febriles “breakthrough” repetidas o por deterioro de la función renal diferencial y/o desarrollo de nueva cicatriz en DMSA; estas variables también se listaron como indicaciones para cirugía (≥ 2 ITU febriles breakthrough, caída de SRF $>5\%$ o nueva cicatriz).[14] A nivel de recomendaciones, se sugiere ofrecer reimplantación o corrección endoscópica

a pacientes con infecciones breakthrough frecuentes.[13] En una síntesis clínica, se indicó considerar corrección quirúrgica cuando persiste RVU de alto grado (IV/V).[6]

La elección entre corrección endoscópica y reimplante también tiene componentes pronósticos. En una guía, se afirmó que el resultado del reimplante es mejor que la corrección endoscópica en grados más altos, mientras que en grados más bajos pueden lograrse resultados satisfactorios con inyección endoscópica.[13] Existen además predictores de éxito endoscópico: el éxito fue menor en sistemas duplicados versus únicos (50% vs 73%) y en vejiga neuropática versus normal (62% vs 74%), y el momento del reflujo en la VCUG (solo fase de micción vs fase de llenado) se propuso como predictor de mayor éxito endoscópico.[6] En evidencia asociada a manejo, la presencia de BBD se vinculó con menor tasa de resolución inicial tras cirugía endoscópica (50% con BBD vs 89% sin BBD).[22]

Por último, algunas medidas preventivas y de seguimiento se enmarcan en el riesgo de ITU: se consideró la circuncisión del lactante varón con RVU como una opción, basada en el mayor riesgo de ITU en niños no circuncidados.[10] En seguimiento por imagen cuando se adopta observación, se propuso la cistografía de seguimiento como opción, incluyendo la realización después de 1 año en grados I-II, y el uso de una sola cistografía miccional normal para documentar resolución.[10]

References

1. Kang KM, Kim B, Kim T-H, Chung S (2010) The Value of Estimation of Distal Ureteral Dilatation in Primary Vesicoureteral Reflux. Korean Journal of Urology. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.5.354>
2. Arlen A, Kirsch A, Leong T, Cooper C (2017) Validation of the ureteral diameter ratio for predicting early spontaneous resolution of primary vesicoureteral reflux. Journal of Pediatric Urology. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.01.012>
3. Yilmaz I, Peru H, Yilmaz FH, et al (2018) Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections. Archivos Argentinos de Pediatría. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e542>
4. Snodgrass W, Shah A, Yang M, et al (2013) Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. Journal of Pediatric Urology. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.019>
5. Arlen A, Leong T, Kirsch A, Cooper C (2019) MP64-06 SPONTANEOUS VESICoureTERAL REFLUX RESOLUTION CURVES BASED ON URETERAL DIAMETER RATIO. Journal of Pediatric Urology. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0000556898.10085.DC>
6. Gnech M, Hoen L 't, Zachou A, et al (2024) Update and Summary of the European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology Paediatric Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. European Urology. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.12.005>
7. Keren R, Shaikh N, Pohl H, et al (2015) Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. Pediatrics. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>

8. Vinay K, Agarwal N, Chukkanakal JL (2021) Clinical profile of children with primary vesicoureteric reflux and its association with renal parenchymal scarring. *The Indian journal of child health*. <https://doi.org/10.32677/ijch.2021.v08.i06.004>
9. Chen M-J, Cheng H, Chiou Y (2013) Risk Factors for Renal Scarring and Deterioration of Renal Function in Primary Vesico-Ureteral Reflux Children: A Long-Term Follow-Up Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057954>
10. AUA Guidelines for Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux. <https://emedicine.medscape.com/article/1016439-guidelines>
11. Untitled. <https://www.ajol.info/index.php/aju/article/view/98476/87753>
12. Vesicoureteral Reflux - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563262/>
13. VESICoureTERIC REFLUX. <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/vesicoureteric-reflux>
14. Sarhan O, Helaly AE, Otay AA, et al (2020) Critical analysis of the outcome of primary unilateral vesicoureteral reflux in a medium volume center. *African Journal of Urology*. <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00058-1>
15. Jeon JH, Lee K, Park J shin (2009) The Effect of Renal Scarring on Spontaneous Resolution and Breakthrough Infection in Children with Vesicoureteral Reflux. *Korean Journal of Urology*. <https://doi.org/10.4111/KJU.2009.50.7.699>
16. Shaikh N, Craig J, Rovers M, et al (2014) Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>
17. Jeon JH, Lee K, Park J shin (2009) The Effect of Renal Scarring on Spontaneous Resolution and Breakthrough Infection in Children with Vesicoureteral Reflux. *Korean Journal of Urology*. <https://doi.org/10.4111/KJU.2009.50.7.699>
18. Vesicoureteral Reflux Topics - American Urological Association. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/vesicoureteral-reflux-topics>
19. Untitled. <https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-3286108/v1/b2c43243-51e2-4b10-973d-c9483b29e26b.pdf?c=1705936075>
20. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial - PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4702233/>
21. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795142/>

22. Untitled. https://www.uptodate.com/external-redirect?TOPIC_ID=110818&target_url=https%3A%2F%2Fwww.auanet.org%2Fguidelines-and-quality%2Fguidelines%2Fvesicoureteral-reflux-guideline&token=5Gy6R3KXiMe6sm%2FMUIcbz1maoC269%2Fbw%2BlZjj8sz%2FMC5ZmRZMnpb4ImuDORS34eFkiCKGulPCz2P3U3BXeE30Maai8PaWP7jjrnAJ5oqv6M%3D