

**RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA DE REFLUJO VESICoureTERAL
PRIMARIO EN NIÑOS: FACTORES PREDICTORES Y
NOMOGRAMA DE PREDICCIÓN**

Dra. Mayerly Prada Rico
Médico Residente de Pediatría Universidad del Rosario

Dra. Zilac Espitaletta Vergara
Médico Especialista en Nefrología Pediátrica

**CLÍNICA INFANTIL COLSUBSIDIO
COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE POSTGRADO EN PEDIATRÍA**

BOGOTÁ, MAYO DE 2011

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA**

**RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA DE REFLUJO VESICoureTERAL
PRIMARIO EN NIÑOS: FACTORES PREDICTORES Y NOMOGRAMAS
DE PREDICCIÓN**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Investigador Principal

Dra. Mayerly Prada Rico

Médico Cirujano Universidad del Rosario

Estudiante Especialización en Pediatría

prada.mayerly@hotmail.co

Co-investigador y Tutor Temático

Dra. Zilac Espitaletta Vergara

Médico General Fundación Universitaria Juan N Corpas

Médico Pediatra Universidad del Rosario

Nefrólogo Pediatra Universidad el Bosque

ezilac@yahoo.com.ar

Tutor Epidemiológico

Dra. Mariana Villaveces

Médico Especialista en Epidemiología

Clínica Infantil Colsubsidio

mariana.villaveces@gmail.com

BOGOTÁ, MAYO DE 2011

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

La autora expresa sus agradecimientos a:

Dr. Héctor Fabio Sandoval

Médico Especialista en Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia

Dr. Jhonny Beltrán

Médico Especialista en Epidemiología

Universidad del Rosario

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios, la piedra angular de mi vida. A mis padres y esposo por su incondicional amor y apoyo a lo largo de esta travesía. A la Dra Zilac Espitaletta por sus enseñanzas, amistad y firme compañía.

LISTA DE SIGLAS

CID	Cistografía Isotópica Directa
CUM	Cistouretrografía Miccional
DMSA	Ácido Dimercapto Succínico
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
HTA	Hipertensión Arterial
ITU	Infección del Tracto Urinario
IRC	Insuficiencia renal Crónica
RVU	Reflujo Vesicoureteral
SED	Síndrome de Evacuación Disfuncional
VPN	Valor predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	2
3. Pregunta de investigación	3
4. Justificación	4
5. Marco teórico	5
6. Objetivos	16
7. Propósito	17
8. Hipótesis	17
9. Metodología	18
9.1 Tipo de estudio	18
9.2 Población y muestreo	18
9.3 Técnicas y procedimientos para recolectar la información	19
9.4 Definición de Variables	19
9.5 Plan de análisis	23
10. Posibles sesgos del estudio	24
11. Consideraciones Éticas	25
12. Aspectos administrativos	26
12.1 Cronograma	26
12.2 Presupuesto	26
12.3 Organigrama	27
13. Resultados	28
14. Discusión	35
15. Conclusiones	40
16. Recomendaciones	41
17. Referencias bibliográficas	42

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del RVU según el <i>International Reflux Study Committe</i>	10
Tabla 2. Características Generales de la Población Total	28
Tabla 3. Distribución por género de cada grado de reflujo	29
Tabla 4. Análisis de contingencia para determinar Factores de Riesgo para Falla En lograr Resolución Espontanea de RVU	29
Tabla 5. Comparaciones de Promedios de edad según Falla en lograr Resolución Espontanea de RVU	30
Tabla 6. Diferencias de promedios de tiempo a la resolución según el Grado de RVU	30
Tabla 7. Nomograma para la predicción de la resolución espontanea De RVU a un tiempo promedio de 2,79 años (antes de 3 años) Para las variables estadísticamente significativas mas Grado de RVU	33

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Función de sobrevida para la variable tiempo a la resolución espontanea según el Grado de RVU	31
Figura 2. Función de sobrevida para la variable tiempo a la resolución espontanea según la presencia de SED	31
Figura 3. Función de sobrevida para la variable tiempo a la resolución espontanea según la unilateralidad del RVU	32
Figura 4. Función de sobrevida para la variable tiempo a la resolución espontanea según la presencia de Nefropatía por reflujo	32

Introducción: Determinamos la proporción de resolución espontánea de RVU primario en una población de niños menores de 5 años así como los factores que influyen y predicen tal resolución, con base en lo cual diseñamos un nomograma que permite determinar la posibilidad de resolución espontánea de cada grado de reflujo a los 3 años de su diagnóstico

Metodología: Incluimos 407 niños con diagnóstico de RVU primario en un periodo de 10 años. Mediante análisis de asociación y comparaciones de promedios se determinaron las variables que se comportaron como factores de riesgo para fallar en obtener resolución espontánea y por un modelo de regresión logística binomial se confirmaron asociaciones. Se practicaron comparaciones mediante ANOVA o t-test y así como análisis de sobrevida mediante Log Rank Test para determinar las variables que influían también en el tiempo necesario para obtener resolución espontánea.

Resultados: Las tasas de resolución espontánea fueron 92%, 85%, 56.4%, 21% y 5% para los grados I a V de reflujo respectivamente. En el análisis multivariado, Las variables nefropatía por reflujo (sig=0,000), Síndrome de evacuación disfuncional (SED) (sig=0,000) y bilateralidad (sig=0,006) fueron los factores de riesgo independientes para la falla del RVU en resolver espontáneamente. Sin embargo, en los análisis de sobrevida solo la variable SED demostró influir en el tiempo necesario para obtener resolución espontánea (sig=0,002).

Discusión: Los hallazgos de este estudio ratifican la importancia de incluir variables como SED, nefropatía por reflujo y lateralidad en los modelos de predicción de resolución espontánea del RVU.

Palabras clave: Reflujo vesicoureteral, nomogramas, evacuación disfuncional, nefropatía por reflujo

Introduction: To determine primary vesico-ureteral reflux (VUR) resolution rate in a population of children younger than five years of age, as well as, factors predicting such presentation. Furthermore, based on these results, to design a nomogram which allows prediction of spontaneous resolution likelihood within a 3 years period from diagnosis.

Methodology: 407 children with primary vesicoureteral reflux diagnosed within a ten years period were included. Through association analysis and average comparison, variables acting as risk factors for spontaneous resolution failure were determined. Additionally, using binomial regression models associations were verified. We practice comparisons through ANOVA or t-test, as well as Log Rank Test survival analysis in order to determine variables affecting spontaneous resolution length.

Results: Spontaneous resolution rates were 92%, 85%, 56.4%, 21% and 5% for VUR grade I to V respectively. Multivariate analysis demonstrated that reflux uropathy (sig=0,000), dysfunctional evacuation syndrome (DES) (sig=0,000) and bilateral compromise acted as the principal independent risk factors for spontaneous resolution failure. Nevertheless, survival analysis established that DES was the only risk factor affecting spontaneous resolution length (sig=0,002).

Discussion: Our analyses confirm that inclusion of variables as DES, reflux uropathy and bilateral compromise is indispensable for VUR spontaneous resolution prediction.

Key words: Vesico-ureteral reflux, nomogram, dysfunctional evacuation syndrome, reflux uropathy.

Introducción

El RVU primario se presenta entre el 1 y el 2% de la población pediátrica sana^{1,2} y en el 29 a 50% de los niños con infección del tracto urinario (ITU)³⁻⁶. El Reflujo vesicoureteral (RVU) tampoco es infrecuente en nuestro medio pues por ejemplo, mediante un estudio descriptivo en el Hospital San Vicente de Paúl (Medellín) se encontró una prevalencia de este fenómeno en niños con ITU alrededor del 31.7%⁷. Además de ser una patología frecuente, el RVU asociado o no a ITU podría también favorecer la aparición de cicatrices renales, retardo pondero-estatural, hipertensión arterial (HTA) y falla renal lo que hace necesario su reconocimiento precoz y a la instauración de un tratamiento apropiado y oportuno^{3, 8-11}. La decisión de instaurar un manejo médico conservador vs quirúrgico no es fácil teniendo en cuenta los pro y contra inherentes a cada alternativa. La elección terapéutica se basa en gran parte en el conocimiento que se tiene de la probabilidad de resolución espontánea de cada uno de los grados de reflujo, que a su vez depende de múltiples factores que influyen en su comportamiento como lo son la edad del diagnóstico, grado del reflujo, modo de presentación, género, lateralidad, síndrome de evacuación disfuncional (SED), entre otros¹². Sin embargo, el peso estadístico de estos factores es variable y no todos han sido uniformemente considerados entre los estudios. Es así como por ejemplo, ni el género ni la lateralidad fueron útiles a la hora de predecir la resolución espontánea del RVU en el estudio llevado a cabo por Zerati en el año 2007¹⁴ pero si lo fue para Schwab en el 2002¹⁵ y para Estrada en el 2009¹². Recientemente, un acercamiento al anterior problema, lo hizo Estrada et al¹² quien diseñó un nomograma para predecir la tasa de resolución anual de RVU primario tomando como referencia una muestra de 2462 niños. Sin embargo, en este estudio no se incluyeron potenciales factores modificadores del tiempo de resolución como lo es el SED o la nefropatía por reflujo, cuya participación en el curso de esta patología ha sido soportada por otros autores^{16, 17}. Aunque existen algunos estudios colombianos que describen las características del RVU^{7, 18} no encontramos publicados trabajos analíticos que determinen el comportamiento de los factores que se han relacionado con la resolución espontánea del reflujo y que establezcan la asociación de los mismos con este desenlace en nuestra población.

Planteamiento del problema

Debido a que el RVU es una patología relativamente frecuente y con una importante morbilidad, es relevante instaurar de forma oportuna la mejor alternativa terapéutica que permita prevenir la lesión renal o detener su progresión. Sin embargo, la decisión de instaurar un manejo médico conservador vs quirúrgico no es fácil teniendo en cuenta que según metanálisis recientes, ambas modalidades presentan la misma efectividad para los reflujos de bajo grado y no existen evidencias suficientes que aconsejen o desaconsejen cualquiera de los tratamientos para los reflujos de alto grado^{8, 13}. Por otra parte, aunque las buenas tasas de resolución espontánea de los reflujos de bajo grado animan un manejo conservador, el discomfort, costo y morbilidad que genera la realización de imágenes repetidas y el uso profiláctico de antibióticos a largo plazo, podrían desanimar esta opción terapéutica⁹. El tratamiento quirúrgico por su parte, aunque exitoso en la mayoría de los casos, tiene implícito el riesgo de la anestesia y de infección post-operatoria.

La mejor elección terapéutica implica conocer la probabilidad de resolución espontánea del reflujo y cuáles son los factores que influyen en la misma. Sin embargo, el peso estadístico de estos factores es variable y no todos han sido uniformemente considerados entre los estudios. Es así como por ejemplo, ni el género ni la lateralidad fueron útiles a la hora de predecir la resolución espontánea del RVU en el estudio llevado a cabo por Zerati en el año 2007¹⁴ pero sí lo fue para Schwab en el 2002¹⁵ y para Estrada en el 2009¹². Recientemente, un acercamiento al anterior problema, lo hizo Estrada et al¹² quien diseñó un nomograma para predecir la tasa de resolución anual de RVU primario tomando como referencia una muestra de 2462 niños. Sin embargo, en este estudio no se incluyeron potenciales factores modificadores del tiempo de resolución como lo es el SED o la nefropatía por reflujo, cuya participación en el curso de esta patología ha sido soportada por otros autores^{16, 17}. Aunque existen algunos estudios colombianos que describen las características del RVU^{7, 18} no encontramos publicados trabajos analíticos que determinen el comportamiento de los factores que se han relacionado con la resolución espontánea del reflujo y que establezcan la asociación de los mismos con este desenlace en nuestra población.

Pregunta de Investigación

Cuáles son los factores que influyen y predicen la resolución espontánea del RVU primario en niños menores de 5 años de la Clínica Infantil Colsubsidio?

Justificación

Teniendo en cuenta las divergencias encontradas en algunos estudios con relación al potencial predictivo que tienen algunas variables en la resolución espontánea del reflujo y que el conocimiento certero del comportamiento de estos factores es crucial para orientar la mejor elección terapéutica para el paciente, se realizó un estudio analítico tipo cohorte histórica, para determinar la proporción de resolución espontánea de RVU primario en niños menores de 5 años así como los factores que potencialmente influyen y predicen tal resolución y que además no fueron tenidos en cuenta en otros estudios.

Los resultados de este estudio permitieron el diseño de un nomograma de predicción de la resolución espontánea de RVU primario ajustado a las características de nuestra población. Lo cual le ofrecerá al clínico una herramienta útil que guíe la mejor elección terapéutica conforme a las características de cada individuo y de la naturaleza de RVU que presenta.

La relevancia social y teórica de este estudio radica en que hasta la fecha son escasas las publicaciones colombianas que describen el comportamiento del RVU primario en menores de 5 años, pocas establecen la tasa de resolución espontánea para cada grado de reflujo y ninguna de ellas determina la asociación entre las variables que se han postulado como predictores de la resolución espontánea del reflujo y por ende el comportamiento específico de las mismas en nuestra población pediátrica.

Marco Teórico

Definición

El RVU es el flujo retrogrado anormal de la orina desde la vejiga a los uréteres y posiblemente al riñón. El mecanismo antirreflujo, que impide el flujo retrógrado de orina de la vejiga a los uréteres, resulta de la interacción funcional de varios factores, principalmente la oblicuidad y longitud del trayecto del uréter intramural submucoso, la musculatura ureterovesical y el tono del músculo detrusor de la vejiga. La ineficacia de dicho mecanismo por mal desarrollo de sus componentes o el acortamiento del segmento intramural del uréter provoca la aparición de RVU primario. Procesos congénitos del tracto urinario como vejiga neurogénica, valvas uretrales posteriores, obstrucción del tracto urinario de salida, cuerpo extraño en vejiga, ureterocele, divertículo paraureteral, extrofia vesical dan lugar a RVU secundario^{9, 19}.

Epidemiología

El RVU es el problema médico más importante de la urología pediátrica, presentándose en el 1-2% de los niños sanos y del 30-50% de aquellos con infecciones del tracto urinario^{1, 2, 19}. Pese a esto, una revisión sistemática realizada por Sargent muestra que existen datos epidemiológicos que indican que la prevalencia del reflujo en los niños normales puede ser más elevada de lo estimado y que muchos de los casos evolucionan de forma asintomática sin desarrollar nunca una ITU²⁰. Tradicionalmente se ha determinado que el RVU es el responsable del 10 al 38% de las dilataciones del tracto urinario detectadas prenatalmente. En un estudio argentino se determinó que el 27% de las hidronefrosis antenatales fueron secundarias a RVU. Las tres cuartas partes de los RVU fueron de alto grado y hubo un neto predominio en varones (relación 4:1)²².

Diagnóstico

Actualmente existen diferentes técnicas de imagen para el diagnóstico del RVU: La Cistouretrografía miccional (CUM) y la cistografía isotópica directa (CID). La CUM es el patrón de oro para el diagnóstico de RVU. Permite valorar la uretra, documentar el grado de reflujo, detectar causas de reflujo secundario y en placas oblicuas, algunas veces valorar si existe extravésicalización de la unión ureterovesical que se relaciona con una muy pobre resolución espontánea del RVU⁹. La utilidad de la CID radica en la baja exposición a radiación y su alta sensibilidad. No debe ser utilizada como procedimiento inicial porque no permite una adecuada valoración de la uretra ni la detección de causas de reflujo secundario, como tampoco clasificar el grado de Reflujo, lo cual es de primordial importancia en el pronóstico y predicción de resolución espontánea del mismo. Puede ser utilizada como estudio de seguimiento²¹.

Los estudios isotópicos permiten obtener datos como la función renal porcentual, imágenes dinámicas anatómicas del riñón y las vías urinarias, así como evaluar el número, tamaño y localización de las cicatrices renales si las hubiera. La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía y la urografía en la detección de nefropatía por reflujo, por lo que es una exploración imprescindible en los pacientes con RVU^{19, 23}.

La realización de estudios urodinámicos en todos los pacientes con RVU es controvertido. Hasta el 40% de los niños con RVU tienen inestabilidad vesical, y ésta favorece las ITU y dificulta la desaparición espontánea del RVU. Se recomienda realizar estudios urodinámicos en pacientes seleccionados. Podría considerarse en aquellos pacientes con signos clínicos de inestabilidad vesical (urgencia, frecuencia, incontinencia miccional) o alteraciones radiológicas (trabeculación, engrosamiento de la pared vesical). Sin embargo, todo niño con RVU secundario a vejiga neurógena precisa valoración urodinámica y posiblemente aquellos pacientes en los que persistan los episodios de ITU a pesar del tratamiento¹⁹.

Historia natural y variables que influyen en la misma

Sexo

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^{10, 21}. Por otra parte, los niños son generalmente más afines a los altos grados de RVU que las niñas⁹, aunque estudios recientes como el de Estrada et al con una cohorte de 2462 pacientes no encontraron diferencias significativas en los grados de reflujo o en los modos de presentación entre mujeres y hombres¹².

No hay evidencia suficiente que soporte que el sexo sea importante en la resolución final del reflujo²¹, aunque algunos estudios han demostrado que sí existe diferencia en la rapidez con que éste se resuelve, siendo más rápida la resolución en niños que en niñas¹⁵.

Edad de diagnóstico

En general los estudios demuestran que la edad media de diagnóstico de RVU primario es alrededor de los 2 años de vida^{12, 14, 16, 17}. Sin embargo, esto puede variar conforme a los criterios de inclusión de los estudios, es así como por ejemplo Schwab et al reportó una edad media de presentación de 4.1 años dado que incluyeron también población adolescente¹⁵. Con respecto a la edad de presentación, se ha planteado que la probabilidad de resolución es menor a mayor edad para los grados de reflujo IV y V, mientras que para los grados I-III no existe diferencia¹⁶. Sin embargo, la historia natural del RVU diagnosticado en el periodo neonatal es particularmente diferente, mostrando mayor predilección por el sexo masculino, asociándose con más frecuencia a mayores grados de reflujo (III-V) los cuales tienen tasas de resolución del 30-50%, siendo estas mayores a las correspondientes a los reflujo de alto grado diagnosticados en niños más grandes^{21, 26}. Cannon et al apoya al igual que otros autores que el RVU puede resolver más rápido en niños diagnosticados antes de 1 año de vida²⁷. Otros estudios sugieren por su parte que el

RVU primario tiende menos a resolver cuando se diagnostica después de los 7 años. En contraste, otros proponen que la edad en la cual el RVU es diagnosticado no afecta la probabilidad con la que este puede resolverse⁹.

Modo de presentación

Si se tiene en cuenta la relación con el motivo diagnóstico, la ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU. En niños con ITU la frecuencia reportada de RVU varía de 20 a 40%⁹.

El diagnóstico prenatal de hidronefrosis constituye en la actualidad otro de los motivos frecuentes de diagnóstico de RVU. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Urología para la detección de RVU en niños con hidronefrosis congénita establece que la prevalencia de RVU en niños con esta condición se ha reportado en 34 estudios en los cuales el reflujo puede ser detectado entre 7 y el 35% de los pacientes que son llevados a cistografía²⁸. La hidronefrosis se asocia a mayores grados de reflujo, el 80% de estos pacientes son varones y un porcentaje significativo tienen asociación con daño renal severo. Los niños con antecedente de hidronefrosis congénita quizás debido a una predominancia en hombres, tienen menos riesgo de desarrollar ITU subsecuentes que en quienes se diagnosticó RVU después de una ITU⁹.

Algunos casos de RVU son diagnosticados cuando se busca en hermanos de niños afectados por esta entidad. Los estudios sugieren una herencia autosómica dominante, aunque no se identificó un loci genético específico. Estos hallazgos se fundamentan en la alta incidencia de reflujo en gemelos y en los hijos de pacientes que tienen RVU⁹. Hay reportes de hallazgo de RVU entre el 27% y 36.5% de los hermanos. El grado de reflujo puede ser leve en 18.1% al 21.6%, moderado en 71% al 76.9% y severo en 5% al 7.4%. Por otra parte, la mayoría de estos reflujos tienden a resolverse espontáneamente, quedando la pregunta de si estos pacientes se beneficiarán o de la búsqueda sistemática del reflujo²¹.

En cuanto a la asociación del modo de presentación y la resolución espontánea del reflujo, Estrada et al analizó estas variables, encontrando que el RVU diagnosticado antes

del primer año de vida, en hermanos o por hidronefrosis congénita presentaron tiempos más rápidos de resolución. De esta manera para la construcción de su nomograma de predicción agrupó a los pacientes en quienes el RVU se diagnosticó por estos motivos vs aquellos cuyo diagnóstico se hizo luego de un episodio de infección urinaria. Estos hallazgos fueron consistentes con datos previos que sugerían que el diagnóstico de RVU en el primer año de vida tenía mayores tasas de resolución. Aunque se había reportado que el reflujo en hermanos y el reflujo descubierto en una evaluación postnatal de hidronefrosis congénita puede tener un curso clínico más indolente que la presentación del RVU con ITU, previo a estos resultados no se había demostrado que la hidronefrosis congénita o el reflujo en hermanos tuviesen impacto en la resolución espontánea del RVU¹².

Grado de RVU

Las clasificaciones del RVU se fundamentan en la estratificación de la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. Por tanto son dependientes de la técnica diagnóstica utilizada. En 1981 el International Reflux Study Comité establece la clasificación internacional hoy en día utilizada y popularizada, que clasifica el reflujo en función de la cantidad de contraste que se visualiza en el tracto urinario superior tras la realización de una cistografía convencional⁸ (Tabla 1).

El RVU resuelve espontáneamente en muchos pacientes, probablemente secundario a un incremento en el túnel intramural del uréter causado por el crecimiento normal. El grado de reflujo es el predictor más importante en la probabilidad y en el tiempo de su resolución. Para grados I y II, el reflujo eventualmente cesa en más del 80% de los uréteres afectados, con una tasa de resolución de 10 a 25% por año. El grado III de reflujo resuelve en más del 50% de los casos y el grado IV de RVU resuelve en aproximadamente el 30% de los casos. Grado V de reflujo tiende menos a resolver espontáneamente⁹. En general a menor grado de reflujo mayor probabilidad de resolución espontánea y menor el tiempo en resolverse. Hay estudios que demuestran una tasa variable de resolución del reflujo a largo plazo con reportes de resolución hasta de un 50% a 5 años y 75% a 10 años en los grupos de reflujo con dilatación ureteral²¹. En un estudio reciente en Brasil se encontraron tasas de resolución

espontánea del RVU primario alrededor de 87.5%, 77.6%, 52.8%, 12.2% y 4.3% para los grados I a V respectivamente¹⁴. En otro estudio con 214 niños los grados I a III tuvieron una tasa de resolución anual de 13% para los primeros 5 años y esta disminuyó a 3.5% anual para los siguientes 10 años. El reflujo grado IV-V tuvo una tasa de resolución anual del 5% durante todo el seguimiento. En este mismo estudio los grados I a III se resolvieron más rápidamente que el grado IV cuando cada grado fue individualmente comparado con el grado IV ($p < 0.0004$)¹⁵.

Tabla 1. *Clasificación del RVU según el International Reflux Study Committee*

Descripción de los grado de reflujo	
I	Aparición de contraste en un uréter no dilatado
II	El contraste aparece en el uréter, pelvis renal y cálices, sin dilatación
III	Dilatación leve o moderada del uréter, la pelvis y los cálices, con preservación de los fónix
IV	Moderada dilatación ureteropielocalicial con cierto grado de tortuosidad
V	Gran dilatación ureteropielocalicial con tortuosidad y pérdida de las impresiones Papilares

Anatomía ureteral (Duplicación ureteral) y lateralidad

En cuanto a la anatomía ureteral, se ha estimado que la tasa de resolución es menor y más lenta en doble sistema colector²¹, no son muchos los estudios a gran escala que involucren el análisis de esta variable como factor de riesgo independiente. La aproximación más reciente la realizó Estrada et al quien encontró que la presencia de duplicación ureteral influye negativamente en la rapidez con la que el reflujo puede resolver espontáneamente a través del tiempo¹².

Schwab et al¹⁵ encontró que el reflujo I a III unilateral resuelve más rápido que los bilaterales del mismo grado ($p < 0.0012$) y que los unilaterales y bilaterales grado I a III se resuelven más rápidamente que los bilaterales grado IV ($p < 0.00005$). Zerati et al¹⁴ en un

estudio con 417 niñas (81.6%) y 94 niños (18.4%) no encontró diferencias significativas en las tasas de resolución para reflujos uni o bilaterales grado I, II y III, sin embargo para pacientes con reflujo grado IV unilateral, el 19% presentaron resolución espontánea vs el 3.1% de los que tenían reflujo del mismo grado bilateral ($p = 0.068$). Por su parte, Estrada et al¹² encontró que todos los hombres sin tener en cuenta la lateralidad y las mujeres con RVU unilateral tenían similares tiempos de resolución. De tal manera que todos los hombres independientemente de la lateralidad y mujeres con RVU unilateral resolvían más rápido comparado con mujeres con RVU bilateral. Pese a estos hallazgos, en general no existe suficiente evidencia que demuestre que la bilateralidad tenga menor tasa de resolución que la unilateralidad especialmente cuando se trata de RVU de bajo volumen²¹.

Síndrome de evacuación disfuncional

En el RVU primario del niño se han descrito otros factores, como por ejemplo alteraciones en la función de la vejiga, que, asociadas o no a la anomalía anatómica de la unión ureterovesical, podrían tener un papel importante en su etiopatogenia. Sin embargo, la relación entre el RVU y la disfunción vesical es difícil de analizar ya que la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes en cuanto a las características del reflujo y al tipo de tratamiento instaurado. La disfunción vesical asociada al RVU primario del lactante y del niño mayor ya continente, así como la presencia de cicatrices renales pueden ser factores contribuyentes a la iniciación y perpetuación del RVU, sin embargo, los datos encontrados en la literatura con relación a esta asociación son contradictorios y no concluyentes¹⁰. Para autores como Schwab et al el SED no tuvo efecto en la tasa de resolución global del reflujo ($p < 0.47$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos observó también que la tasa de resolución fue más lenta en niñas probablemente por mayor la presencia de SED en este grupo¹⁵. Penido et al encontró una frecuencia de SED del 17% y constipación del 16% en 506 pacientes con RVU y tanto en el análisis univariado como multivariado el SED se comportó como un factor de riesgo independiente para no obtener resolución espontánea del RVU (RR 2.0; IC 1.4–3.1; $P < 0.001$). En este estudio, el SED asociado a la raza, la presencia de cicatrices y el grado de reflujo permitieron predecir la resolución espontánea con una sensibilidad del 73%, especificidad del 83%, VPP de 81% y un VPN de 76%³. Knudson et al, realizó un análisis multivariado de los factores

predictores de resolución espontánea de RVU en una cohorte de 324 niños encontrando que además de hidronefrosis congénita y el diagnóstico antes de los dos años de vida, el volumen vesical al momento del diagnóstico mayor al 50% de la capacidad predicha fueron factores predictores relevantes de la resolución espontánea del RVU a 1 y 2 años de haberse realizado el diagnóstico¹⁶.

Además de los anteriores, otros también apoyan el valor predictivo del SED para la resolución del RVU, por ejemplo Yeung et al, analizó la relación de función vesical de 82 pacientes con RVU de alto grado mediante estudios urodinámicos al momento del diagnóstico de RVU encontrando que 55% de los pacientes tenían anomalías en la función vesical y que ninguno de ellos tuvo resolución completa del reflujo²⁹. Por su parte, Upadhyay et al, en un grupo de 114 pacientes con diagnóstico de SED, encontró una frecuencia de RVU de 33%. Conforme se instauró la terapia para SED, aplicó una prueba de puntuación clínica previamente estandarizada para evaluar la respuesta al tratamiento. Observó que hubo una mayor mejoría de la puntuación obtenida por los pacientes que presentaron resolución espontánea del RVU vs aquellos que no lo hicieron. Proponiendo así que el tratamiento y mejoría del SED puede influir positivamente en la resolución espontánea del RVU³⁰. Sin embargo, el poder de los resultados de este estudio es bajo muy probablemente por el pequeño número de pacientes incluidos.

#

Nefropatía por reflujo

Bailey introdujo en 1973 el término nefropatía por reflujo la cual hace referencia a los cambios detectados por medios imagenológicos (Urografía, ultrasonido, gammagrafía DMSA) que corresponden a cicatrices renales, riñones pequeños, riñones hipoplásicos y que se asocian a la presencia de RVU²¹. Diversos estudios refieren que las cicatrices renales están presentes en aproximadamente la mitad de los niños con RVU de grado igual o superior a III. Al estudiar infecciones urinarias se detecta nefropatía por reflujo en el 8%-13% de los niños, cuando hay antecedente de hidronefrosis se pueden detectar cicatrices renales en el 20% de los riñones reflucentes y en los hermanos de niños con RVU se han observado cicatrices renales en el 12%-38% incluso si son asintomáticos¹⁰.

En general los estudios no incluyen en sus análisis la nefropatía por reflujo como predictor de la resolución espontánea del RVU dado que no en todos los centros hospitalarios se hace gammagrafía DMSA de forma rutinaria. Sin embargo, cuando se ha incluido esta variable, los reportes sugieren una posible asociación entre el desarrollo de cicatrices renales y la persistencia del RVU. Penido et al realizó un análisis multivariado en 506 niños brasileros con RVU y encontraron que entre otras variables la ausencia de cicatrices renales predice la resolución de RVU (para reflujo leve, RR 3.4; IC 1.8-6.4; $P < 0.001$ y para reflujo moderado a severo, RR 3.0; IC 2.0-4.4; $P < 0.001$)³. Knudson et al desarrolló un modelo matemático para predecir la resolución espontánea del RVU entre 1 y 2 años luego del diagnóstico en el cual incluía la evaluación de variables como edad de presentación, sexo, lateralidad, grado de reflujo, modo de presentación, anatomía ureteral y SED¹⁶. Más adelante, Nepple et al demostró una mayor precisión de este modelo cuando se incluía la evaluación de las cicatrices renales (área ROC bajo la curva 0.945 para predicción de resolución espontánea de RVU luego de dos años del diagnóstico)³¹.

RVU y complicaciones como HTA y Falla renal crónica

Las consecuencias más importantes derivadas del RVU vienen expresadas en la cadena de acontecimientos que se inicia en la infección urinaria, la pielonefritis, las cicatrices, el daño renal y finalmente la hipertensión, la alteración de la función renal y el posible desarrollo subsiguiente de insuficiencia renal crónica terminal que precise de diálisis o trasplante renal. Además el RVU es causa de morbilidad gestacional y perinatal y de alteración del crecimiento renal y pondoestatural⁹⁻¹⁰. De acuerdo a los datos de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA), la nefropatía por reflujo es la causa de entrada en programas de diálisis-trasplante del 20%-25% de los menores de 15 años y del 5% del total de todos los pacientes; mientras que en Estados Unidos lo es del 2% de los niños y del 5% del total de los pacientes¹⁰. Los datos publicados en un estudio italiano que incluyó pacientes menores de 20 años que presentaban valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 70 ml/m/1.73m^2 durante el periodo 1990-2000 revelaron que el 25,7% de los pacientes tenían antecedente de RVU²⁵.

Las cicatrices renales diagnosticadas en los niños afectados de RVU son una causa importante de HTA en el niño y el adulto joven y son las responsables del 25% de las insuficiencias renales terminales en niños en Gran Bretaña. La aparición de hipertensión arterial es independiente del grado de reflujo existente pre-tratamiento, de la persistencia del mismo y de la presencia de infecciones urinarias en el curso posterior al tratamiento quirúrgico. La aparición de hipertensión arterial severa se describe entre un 1,2 y 2,7% de las series⁸.

Resolución espontánea del RVU e impacto en las controversias del tratamiento

Existen dos modalidades de tratamiento para el RVU. El tratamiento médico que está basado en el principio de que el RVU presenta con frecuencia una resolución espontánea y el tratamiento quirúrgico que tiene como fundamento reconocer las situaciones o pacientes que presentan un riesgo potencial significativo de padecer daño renal u otras complicaciones asociadas al reflujo. Pese a que el RVU es un problema de salud pública el manejo por parte de los urólogos es controversial. El tratamiento médico es respaldado por las buenas tasas de resolución espontánea; Sin embargo, el uso crónico de antibióticos, la realización seriada de urocultivos y de cistografías periódicas genera discomfort y desanima la instauración de un manejo conservador. El tratamiento quirúrgico por su parte tiene implícito el riesgo de la anestesia y de infección post-operatoria.

La decisión se hace aun más difícil si se tienen en cuenta los resultados de metanálisis recientes en los que se establece que ambas modalidades terapéuticas presentan la misma efectividad para los reflujos de bajo grado y que no existen evidencias suficientes que aconsejen o desaconsejen cualquiera de los tratamientos para los reflujos de alto grado⁸. Es así como por ejemplo, la revisión sistemática publicada por el grupo colaborativo de Cochrane encontró que el riesgo de ITU a los dos, cinco y diez años no fue significativamente diferente entre el grupo con tratamiento quirúrgico y médico (a los dos años RR de 1,07; IC del 95%: 0,32 a 2,09; a los cinco años RR 0,99; IC del 95%: 0,79 a 1,26; a los diez años RR 1,06; IC del 95%: 0,78 a 1,44). El tratamiento combinado causó una reducción del 50% de la IU febril a los diez años (RR 0,54; IC del 95%: 0,55 a 0,92),

pero ninguna reducción significativa concomitante del riesgo de daño renal nuevo o progresivo a los diez años (RR 1,03; IC del 95%: 0,53 a 2,00). Solo en dos estudios pequeños no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de ITU (RR 0,75; IC del 95%: 0,15 a 3,84) o daño renal (RR 1,70; IC del 95%: 0,36 a 8,07) entre la profilaxis antibiótica y ningún tratamiento. Por lo anterior, los autores concluyen que: No existe certeza de que el tratamiento de niños con RVU ofrezca un beneficio clínicamente importante. El beneficio adicional de la cirugía sobre los antibióticos solamente es reducido, en el mejor de los casos. Si se presupone una tasa de ITU de un 20% para niños con RVU tratados con antibióticos durante cinco años, se requerirían nueve reimplantaciones para prevenir una ITU febril, sin una reducción del número de niños que desarrollan algún tipo de ITU o daño renal¹³.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la proporción de resolución espontánea de RVU primario en niños menores de 5 años así como los factores que influyen y predicen tal resolución, para establecer un nomograma que determine la probabilidad de resolución anual de esta enfermedad.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características demográficas y clínicas de los niños menores de 5 años con diagnóstico de RVU primario diagnosticados en los últimos 10 años en la Clínica Infantil Colsubsidio.
2. Establecer la proporción de pacientes con RVU primario que presentaron resolución espontánea y de los que no ya sea por sometimiento a tratamiento quirúrgico o porque en el momento de la recolección de datos aún continuaban en seguimiento.
3. Determinar la proporción de resolución espontánea individual para cada grado de RVU.
4. Establecer el tiempo de resolución espontánea de RVU primario comprendido entre el momento del diagnóstico y la obtención de por lo menos un control cistogamagráfico normal.
5. Establecer el impacto individual y en conjunto de covariables como edad de diagnóstico, modo de presentación, sexo, lateralidad, duplicación ureteral, grado de reflujo, síndrome de evacuación disfuncional y nefropatía por reflujo en la resolución espontánea de RVU primario.
6. Identificar el potencial de predicción individual y en conjunto de las covariables descritas en el anterior ítem en la resolución espontánea de RVU primario.
7. Establecer un Nomograma que permita predecir la tasa de resolución individual de RVU primario en niños menores de 5 años ajustado al comportamiento particular en nuestra población de las covariables que influyen en la resolución espontánea de esta entidad.

Propósito

Los resultados del presente estudio permitirán establecer cuál es el comportamiento en nuestra población de las variables que potencialmente influyen en la resolución espontánea del reflujo y el nomograma generado con base en esta información constituirá una herramienta útil que le puede permitir al clínico orientar una conducta terapéutica apropiada

Hipótesis

Hipótesis nula

La edad de diagnóstico, el modo de presentación, el sexo, la bilateralidad, la presencia de duplicación ureteral, el grado de reflujo, el síndrome de evacuación disfuncional y la nefropatía por reflujo no predicen la falla del RVU en resolver espontáneamente ni influyen en el tiempo de su resolución espontánea.

Hipótesis alterna (hipótesis del investigador)

La edad de diagnóstico, el modo de presentación, el sexo, la bilateralidad, la presencia de duplicación ureteral, el grado de reflujo, el síndrome de evacuación disfuncional y la nefropatía por reflujo predicen la falla del RVU en resolver espontáneamente e influyen en el tiempo de su resolución espontánea.

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectivo teniendo en cuenta que se partió de la ocurrencia del evento (resolución espontánea de RVU primario) y se reconstruyó la experiencia de la cohorte en el tiempo. El seguimiento de la población en estudio se hizo hasta que ocurrió una de las siguientes condiciones: a) Se manifestó el evento de estudio (resolución del RVU ya sea de forma espontánea o por la realización de procedimiento quirúrgico), b) En el momento de la recolección de datos el paciente estaba en seguimiento pero no había presentado el desenlace primario.

Población y muestreo

- Población: Pacientes menores de 5 años con RVU primario diagnosticados en los últimos 10 años en la Clínica infantil Colsubsidio.
- Marco muestral: RIPS electrónico que permitió depurar la información de pacientes con diagnóstico CIE 10 Q627 correspondiente a RVU y generado a partir de sistema operativo SISIPS.
- Cálculo de la muestra: Tomando como parámetro para el cálculo del tamaño de la muestra el grado de RVU como factor predictor de resolución espontánea, para un error alfa del 0.05 y un poder del 90%, teniendo en cuenta una resolución espontánea del 80% entre los pacientes con reflujos GI-II y del 50% para reflujos de grado intermedio⁹, se determinó una necesidad de 104 pacientes entre expuestos y no expuestos. Sin embargo, con el fin de aumentar el poder para la detección de otras variables menos reconocidas, este tamaño se aumentó cuatro veces, para un total de 416.

- Criterios de Inclusión: Pacientes menores de 5 años hombres y mujeres a quienes se diagnosticó RVU primario en los últimos 10 años en la Clínica Infantil Colsubsidio con por lo menos un año de seguimiento con Cistografía miccional convencional o cistogamagrafía.
- Criterios de Exclusión:
 - Niños con RVU secundario es decir todos aquellos que tengan anomalías anatómicas o funcionales que aumenten la presión intravesical o alteren el mecanismo valvular ureteral (Valvas uretrales posteriores, espina bífida, vejiga neurogénica, obstrucción del tracto urinario de salida, cuerpo extraño en vejiga, ureterocele, divertículo paraureteral o vesical, extrofia vesical, etc.).
 - Niños con RVU primario que hayan recibido anticolinérgicos.
 - Niños perdidos en el seguimiento (Ausencia de controles por parte de nefrología o urología pediátrica en los dos años previos al momento en el que se hizo la recolección de datos).

Técnicas y procedimientos para recolectar la información

- Fuente de Información: historias clínicas electrónicas.
- Formato de recolección de datos: Los datos fueron digitados en una base de datos diseñada en EXCEL versión 2003.
- Método para el control de los datos: De la tabla de datos original se extrajo una submuestra que se superpuso con la base de datos original, con el objetivo de identificar de manera aleatoria posibles errores de digitación.

Definición de variables

Las características demográficas de los sujetos elegidos se determinaron mediante la descripción de variables como edad de diagnóstico y sexo. La descripción clínica se hizo mediante la descripción de variables como modo de presentación, lateralidad del reflujo, grado del reflujo, presencia de duplicación ureteral, presencia de SED, nefropatía por

reflujo, HTA, IRC, proteinuria, hipercalciuria, acidosis tubular renal, glomeruloesclerosis y falla del medro. Las variables de desenlace correspondieron a la falla del RVU en resolver espontáneamente y el tiempo de resolución a partir del momento del diagnóstico. Las variables para las que se analizó su asociación con la resolución espontánea del RVU fueron la edad del diagnóstico, el sexo, la lateralidad, presencia de duplicación ureteral, el grado de reflujo, SED y nefropatía por reflujo.

Nombre de la variable	Definición	Clasificación	Indicador	Código	Escala de Medición
Falla en resolver del RVU	Ausencia de resolución espontánea o quirúrgica del RVU, demostrada por controles cistogramagráfica positivos para cualquier grado de RVU hasta el momento de la recolección de los datos.	Dependiente cualitativa	Si No	101	Nominal
Tiempo de Resolución de RVU	Tiempo en años transcurrido desde el momento del diagnóstico y el primer control cistogramagráfico negativo para RVU en caso de resolución espontánea. En el caso de resolución quirúrgica es el tiempo en años transcurrido desde entre el diagnóstico y la cirugía	Dependiente Cuantitativa de razón	Años	102	Razón
Edad de Diagnóstico	Tiempo en meses que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de RVU	Independiente Cuantitativa	Meses	103	Razón
Sexo	Sexo al que corresponde el individuo	Independiente Cualitativa	Masculino o femenino	104	Nominal

Grado de RVU ⁸	Calificación del RVU en función de la cantidad de contraste que se visualiza en el tracto urinario superior tras la realización de una cistografía convencional	Independiente Cualitativa	Clasificación y esquema del RVU según el Internacional Reflux Study Committee I Aparición de contraste en un uréter no dilatado. II El contraste aparece en el uréter, pelvis renal y cálices, sin dilatación III Dilatación leve o moderada del uréter, la pelvis y los cálices con preservación de los fórnix IV Moderada dilatación uretero-pielo-calicial, con cierto grado de tortuosidad V Gran dilatación uretero-pielo-calicial, con tortuosidad y pérdida de las impresiones papilares por dilatación calicial	105	Ordinal
Duplicación Ureteral ¹²	Presencia de Doble sistema pielocalicial completa o incompleta confirmada ya sea por urografía excretora o cistouretrografía miccional	Independiente Cualitativa	Presente Ausente	106	Nominal
Lateralidad Del RVU	Hace referencia a la presencia de RVU en uno o ambos uréteres	Independiente Cualitativa	Unilateral: si afecta sólo un uréter Bilateral: si afecta ambos uréteres	107	Nominal
Tipo de Presentación	Se refiere a la forma como se manifestó el RVU	Independiente Cualitativa	Hidronefrosis antenatal: dilatación anormal del diámetro anteroposterior de la pelvis renal diagnosticado por ecografías prenatales ITU: RVU identificado mediante Cistografía miccional hecha como parte del estudio de ITU febril Silente: No hubo síntomas, no se demostró UTU o hidronefrosis antes del diagnóstico de RVU y el diagnóstico se hizo por antecedente fraternal de RVU.	108	Nominal
Síndrome de evacuación disfuncional ¹⁶	Presencia de manifestaciones clínicas de disfunción vesical (Incontinencia diurna, síntomas de urgencia y frecuencia asociados a parámetros sonográficos como residuo miccional más del 20% de la capacidad vesical, capacidad vesical aumentada más de dos veces de la esperada para la edad) Sin lesión neurológica ni alteración estructural, a veces asociadas a estreñimiento o encopresis	Independiente Cualitativa	Presente Ausente	109	Nominal

Nefropatía por reflujo ²¹ ⁴⁰	Cambios detectados por gammagrafía DMSA que corresponden a cicatrices renales, riñones pequeños, riñones hipoplásicos y que se asocian a la presencia de RVU	Independiente Cualitativa	Presente Ausente	110	Nominal
HTA ³³	Cifras de tensión arterial mayores al P95 para la edad	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	111	Nominal
Proteinuria ³⁴	Relación Proteinuria/creatinuria en dos muestras consecutivas de orina > 0.2 o con valores de proteínas en una muestra de recolección de orina de 24 horas > 4 mg/m2/hora	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	112	Nominal
Hipercalciuria ³⁴	Relación Calciuria/creatinuria en dos muestras consecutivas de orina > 0.2 o con valores de Calcio en una muestra de recolección de orina de 24 horas > 4 mg/m2/hora	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	113	Nominal
Acidosis Tubular Renal ³⁴	Niños con acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	114	Nominal
Glomeruloesclerosis ³⁴	Cambios histopatológicos compatibles con esclerosis glomerular	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	115	Nominal
Falla del medro ³⁵	Niños con talla o peso < a 2DS para la edad	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	116	Nominal
Insuficiencia renal crónica (IRC) ³⁴	Uno de los siguientes: 1.Caida de TFG < 60 ml/min/1.73 por > 3 meses con marcadores de daño renal o sin ellos 2.Concentraciones de creatinina dos o más veces mayor de lo normal para la edad y género	Dependiente Cualitativa	Presente Ausente	117	Nominal

Plan de análisis

Para las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia relativa y tablas comparativas con distribuciones de frecuencia. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y mediana), medidas de dispersión o variabilidad (desviación estándar y coeficiente de variación u homogeneidad). Se practicaron análisis de asociación y comparaciones de promedios para determinar cuáles variables se comportaban como factores de riesgo para fallar en obtener resolución espontánea y las variables que mostraron asociación en los análisis univariados se incluyeron en un modelo de regresión logística binomial, para confirmar asociaciones y descartar variables de confusión. Se practicaron comparaciones mediante ANOVA o t-test, así como análisis de sobrevivencia mediante Log Rank Test para determinar si las variables significativas en la regresión logística influían también en el tiempo a lograr la resolución espontánea. En esto último, se incluyó el Grado de RVU por considerarse de importancia clínica mayor.

Finalmente, se diseñó un nomograma para la predicción de resolución espontánea de RVU para las variables estadísticamente significativas, según el Grado de RVU. El programa estadístico utilizado fue SPSS, Versión 17.0, programa con el que cuenta la Universidad del Rosario.

Posibles sesgos del estudio

Los sesgos más probables del presente estudio corresponden al fenómeno denominado censura y a los sesgos de información los cuales afectarían la validez interna de la investigación.

- Censuras: Específicamente censuras tipo I y aleatorias, las primeras son posibles pues al momento de la recolección de datos hubo sujetos que no habían presentado el desenlace primario y las segundas debidas a los individuos que se perdieron en el seguimiento.
- Sesgos de información: Dado que por temporalidad este estudio corresponde a una cohorte histórica, la validez del mismo depende en gran medida de la calidad de los registros hechos en las historias clínicas. Así mismo, una de las principales limitaciones del presente estudio en comparación con los realizados previamente es la imposibilidad de corroborar el grado de RVU descrito en las historias clínicas pues en nuestro medio es difícil la obtención de las imágenes de cistografía de cada uno de los pacientes.
- Sesgos de selección: Como estudio retrospectivo tendría el riesgo de que el investigador conozca las condiciones de exposición y/o de evento, influyendo así en los resultados, sin embargo, en este estudio el investigador no participó en la determinación sobre la presencia o ausencia de estas características, ya que se partió sobre los registros hechos en las historias clínicas y que cumplieran a cabalidad la definición de la variable.
- Sesgos de confusión: Se practicaron análisis de asociación y comparaciones de promedios para determinar cuáles variables se comportaban como factores de riesgo para fallar en obtener resolución espontanea y las variables que mostraron asociación en los análisis univariados se incluyeron en un modelo de regresión logística binomial, para confirmar asociaciones y descartar variables de confusión.

Consideraciones Éticas

Conforme al artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo en la medida en que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2008, se tuvo en cuenta las siguientes consideraciones: (1) En el protocolo se formuló de manera clara la metodología del estudio y esto fue puesto a consideración, comentario, consejo, y aprobación, del comité de evaluación ética de la Clínica infantil Colsubsidio. (2) Los autores asumieron la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación, a mantener la exactitud de los datos y resultados. (3). Los investigadores firmaron un compromiso de confidencialidad con el objetivo de proteger la intimidad de los sujetos del estudio. (4) El presente estudio no presenta en su génesis ni desarrollo ningún potencial conflicto de interés.

Debido a las características del estudio, los principios de la bioética como autonomía, no maleficencia y justicia no son extrapolables, sin embargo cumple con el principio de beneficencia dado que está orientado a obtener información confiable que permita orientar la elección de la mejor opción terapéutica para los pacientes con diagnóstico de RVU primario.

Aspectos Administrativos

Cronograma

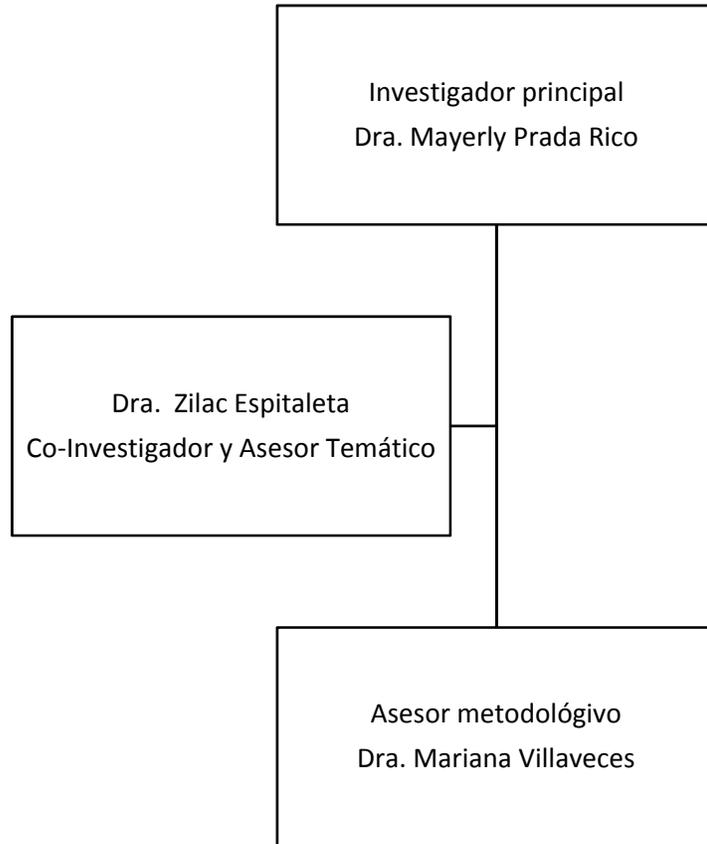
FECHA DE EJECUCIÓN DE LA ACTIVIDAD	2010												2011				
ACTIVIDAD	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	
Revisión bibliografía y propuesta de investigación																	
Anteproyecto																	
Revisión de anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes.																	
Recolección de la información y ajustes del estudio																	
Validación de base de datos																	
Análisis de la base de datos																	
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio																	
Redacción de trabajo de grado																	
Presentación de informe final y artículo																	

Presupuesto

(Financiable en moneda legal colombiana)

RUBROS	Cantidad	Valor individual	Valor total
Personal			
Personal	2	No financiable	0
Materiales			
Cartucho impresora	2	\$ 40.000	\$ 80.000
Carpetas	3	\$ 5.000	\$ 15.000
Fotocopias y material bibliográfico	200	\$ 100 c/u	\$200.000
Equipos			
Computador portátil	1	\$1.000.000	\$1.000.000
Servicios			
Internet	9 meses	\$ 80.000	\$ 560.000
Otros	---	---	0
TOTAL GENERAL			\$1.855.000

Organigrama



Resultados

Se revisaron un total de 816 historias clínicas de pacientes potenciales, de las cuales 407 cumplieron con los criterios de selección del estudio. Las características generales de la población se presentan en la Tabla 2 y la distribución por género de cada uno de los grados de reflujo en la Tabla 3.

Tabla 2. *Características Demográficas de la Población (n=407)*

VARIABLES CUALITATIVAS						
Nombre de la Variable	Alternativas	Frecuencia	%			
Sexo	MASCULINO	120	29,5			
	FEMENINO	287	70,5			
Grado de RVU	V	50	12,3			
	IV	72	17,7			
	III	141	34,6			
	II	102	25,1			
	I	42	10,3			
Doble sistema pielocalicial		40	9,8			
Unilateralidad de RVU (vs. Bilateralidad)		235	58,0			
Lado afectado	IZQUIERDO	155	38,1			
	DERECHO	80	19,7			
	BILATERAL	172	42,3			
Infección del tracto urinario		369	90,7			
Hidronefrosis congénita		32	7,9			
RVU silente		7	1,7			
Síndrome de evacuación disfuncional		133	32,7			
Nefropatía por reflujo		145	35,6			
Hipertensión arterial		5	1,2			
Proteinuria		59	14,5			
Glomeruloesclerosis		1	0,2			
Hiper calciuria		15	3,7			
Acidosis tubular renal		7	1,7			
Falla del medro		16	3,9			
Falla renal crónica		8	2,0			
Resolución de reflujo		299	73,5			
Se practico cirugía correctiva		144	48,1			
Resolución espontanea de RVU		155	51,8			
VARIABLES CUANTITATIVAS						
Nombre de la Variable	Promedio	Mediana	Min	Max	DE	KS
Edad en meses al momento del Dx N=407	17,32	12,00	0,00	60,00	15,06	0,00
Tiempo a la resolución en años N=299	2,7860	2,0000	1,88450	1,00	10,00	,000
Tiempo a la resolución espontanea en años N=155	2,7935	2,0000	1,63841	1,00	9,00	,000

Tabla 3. *Distribución por género de cada grado de reflujo*

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V
Femenino	31 (74%)	78 (76%)	110 (78%)	50 (69%)	18 (36%)
Masculino	11 (26%)	24 (24%)	31 (22%)	22 (31%)	32 (64%)
N=407	42	102	141	72	50

Proporción de pacientes con RVU primario que presentaron resolución espontánea y proporción de resolución espontánea individual para cada grado de RVU

De los 407 pacientes incluidos, 299 (73.5%) resolvieron el RVU hasta el momento del seguimiento, y 155 resolvieron de forma espontánea. Las tasas individuales de resolución espontánea para cada uno de los grado de reflujo fueron del 92% para el grado I, 85% para el grado II, 56.4% para el grado III, 21% para el grado IV y 5% para el grado V.

Factores de riesgo para fallar en obtener resolución espontánea del RVU

Se practicaron análisis de asociación y comparaciones de promedios para determinar cuáles variables se comportaban como factores de riesgo para fallar en obtener resolución espontánea. Dichos resultados se presentan en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. *Análisis de contingencia para determinar Factores de Riesgo para Falla en lograr Resolución Espontanea de RVU*

Variable Independiente vs. Falla en resolver espontáneamente	RR	IC95% INF	IC95% SUP	Pearson Chi-Square/Fisher's Exact Test
Sexo Femenino	,862	,677	1,097	,238
Grado de RVU ^b .				,000
Doble sistema pielocalicial	1,454	1,105	1,912	,024
Unilateralidad de RVU (vs. Bilateralidad)	,616	,487	,779	,000
Infección del tracto urinario	,780	,567	1,073	,171
Hidronefrosis congénita	1,259	,899	1,764	,226
RVU silente ^a .	1,039	,463	2,333	1,000
Síndrome de evacuación disfuncional	1,734	1,394	2,158	,000
Nefropatía por reflujo	3,134	2,408	4,078	,000

^a. Más de una celda tuvo conteos esperados por debajo de 5. Se calculo Test exacto de Fisher

^b. No se computo RR por ser tabla mayor de 2x2

Tabla 5. Comparaciones de Promedios de edad según Falla en lograr Resolución Espontanea de RVU

Variable	Falla en resolver espontaneamente	N	Promedio	DE	Test de Levene para la Igualdad de Varianzas	t-test sig.
Edad en meses al momento del Dx	SI	144	18,10	15,75	0,07	0,22
	NO	155	15,97	14,04		

Las variables que mostraron asociación en los análisis univariados se incluyeron en un modelo de regresión logística binomial que incluyo la totalidad de pacientes que lograron la resolución del RVU, para confirmar asociaciones y descartar variables de confusión. Las variables: 1) Nefropatía por reflujo (sig=0,000), 2) Síndrome de evacuación disfuncional (sig=0,000) y bilateralidad de la enfermedad (sig=0,006) mantuvieron la significancia en la regresión para la variable de desenlace: Resolución Espontanea del RVU.

Variables que influyen en el tiempo de resolución espontánea del RVU

Teniendo en cuenta lo anterior, se practicaron comparaciones mediante ANOVA o t-test, así como análisis de sobrevida mediante Log Rank Test para determinar si las variables significativas en la regresión logística influían también en el tiempo a lograr la resolución espontanea. Se incluyo el Grado de RVU por considerarse de importancia clínica mayor. Solo la variable SED demostró influir en el tiempo a la resolución espontanea; esto se ilustra en la Tabla 6 y las Figuras 1 a 4.

Tabla 6. Diferencias de promedios de tiempo a la resolución según el Grado de RVU

Tiempo a la resolución en años		N	Promedio	DE	Test de Levene para la Igualdad de Varianzas	ANOVA Sig. o t-test
Grado de RVU	1	25	3,00	1,41	,685	,417
	2	60	2,66	1,66		
	3	56	2,66	1,58		
	4	12	3,58	2,19		
	5	2	3,00	1,41		
Síndrome de Evacuación disfuncional	Si	28	3,64	1,92	,057	,002
	No	127	2,63	1,51		
Unilateralidad de la Enfermedad	Si	106	2,88	1,73	,417	,299
	No	49	2,59	1,41		
Nefropatía por reflujo	Si	23	3,39	1,90	,228	,058
	No	132	2,68	1,57		
Total		155	2,79	1,64		

Figura 1. Función de supervivencia para la variable tiempo a la resolución espontánea según el Grado de RVU. (Sig.log Rank test=0,649)

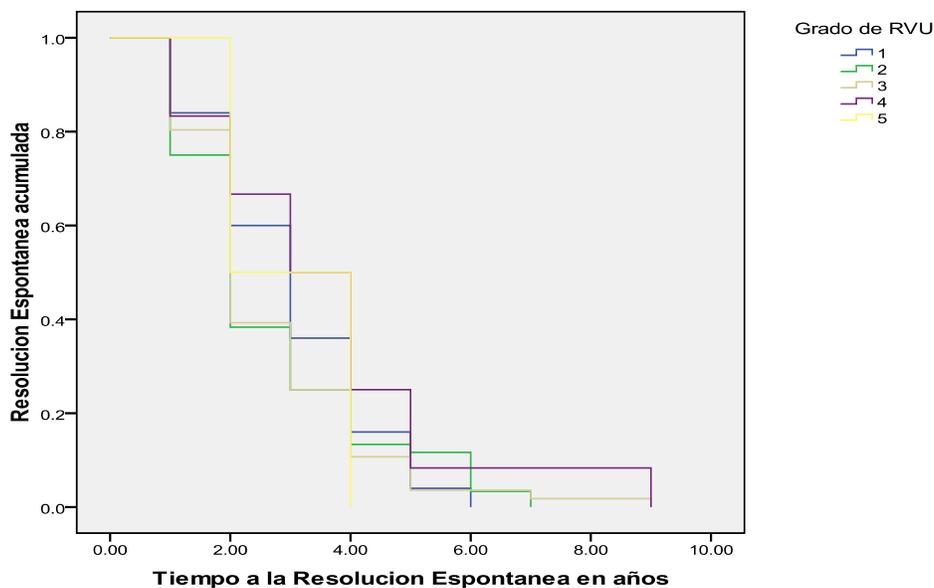


Figura 2. Función de supervivencia para la variable tiempo a la resolución espontánea según la presencia de SED. (Sig.log Rank test=0,006).

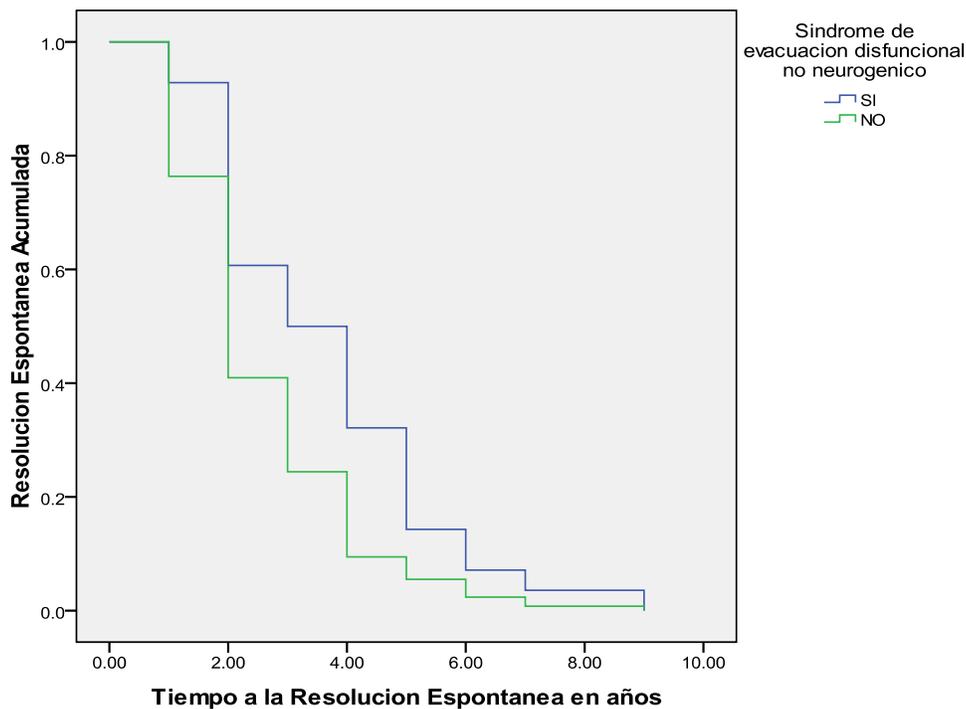


Figura 3. Función de supervivencia para la variable tiempo a la resolución espontánea según la Unilateralidad del RVU. (Sig.log Rank test=0,289).

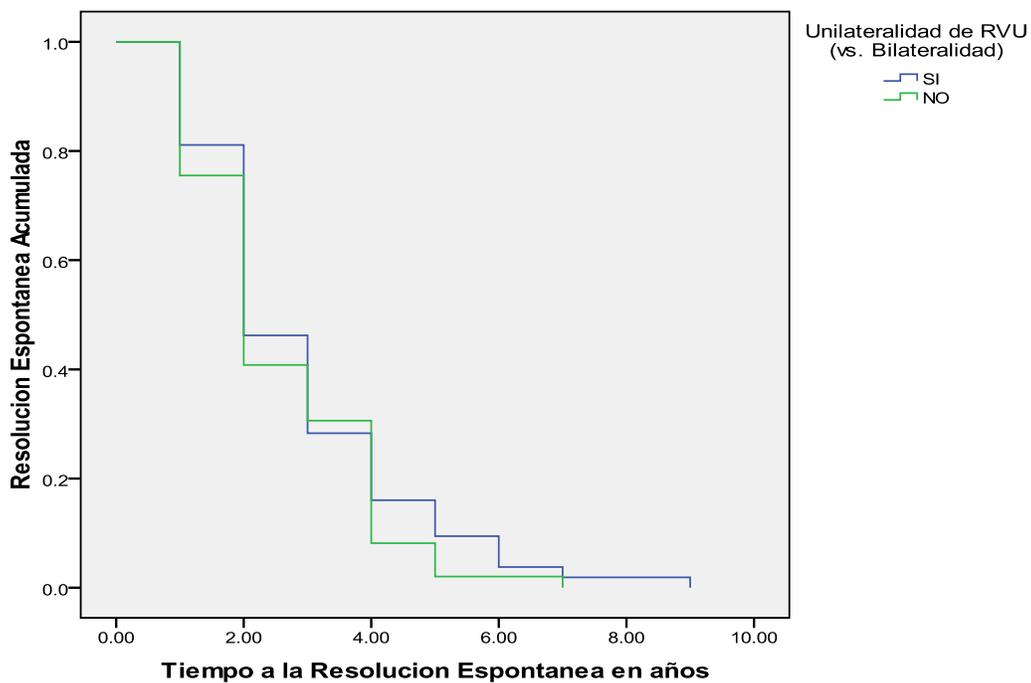
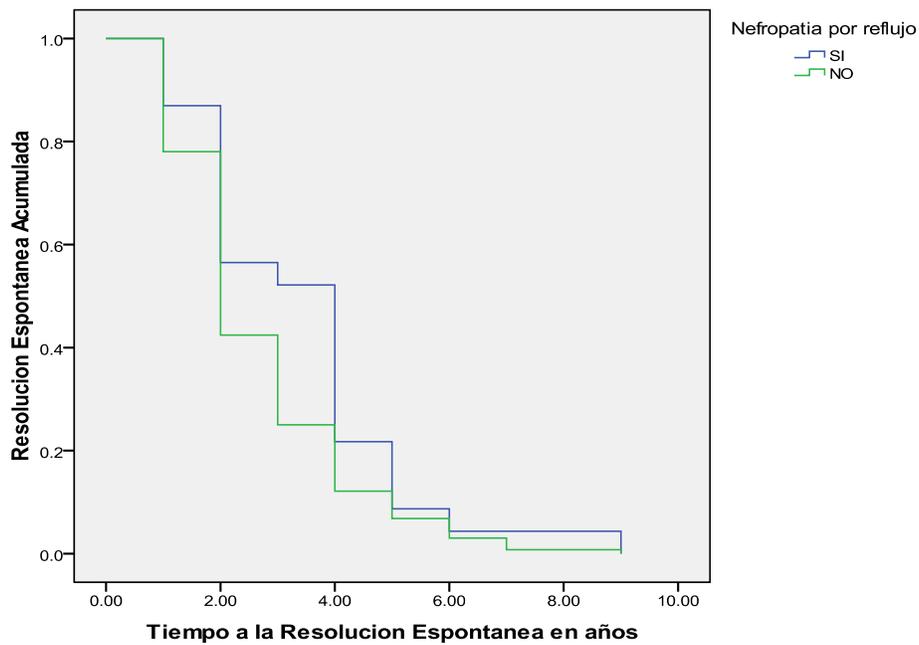


Figura 4. Función de supervivencia para la variable tiempo a la resolución espontánea según la presencia de Nefropatía por reflujo. (Sig.log Rank test=0,078).



Nomograma de Predicción

Por último, se elaboró un nomograma para la predicción de resolución espontánea de RVU para las variables estadísticamente significativas, según el Grado de RVU el cual está ilustrado en la Tabla 7. Tal nomograma de predicción le permitirá al clínico determinar la posibilidad que tiene cada grado de reflujo de resolver espontáneamente en un plazo de 3 años dependiendo si el reflujo es bilateral y si el paciente además cuenta con nefropatía por reflujo o SED. Lo anterior se logra siguiendo la tabla de forma horizontal.

Tabla 7. Nomograma para la predicción de la resolución espontánea de RVU a un tiempo promedio de 2,79 años (antes de 3 años) para las variables estadísticamente significativas mas Grado de RVU

Nomograma de Predicción							
Nefropatía por reflujo	Unilateralidad de RVU (vs. Bilateralidad)	Síndrome de evacuación disfuncional	Grado de RVU	% Falla en resolver espontáneamente		Sig. Chi-cuadrado de Pearson	
				SI	NO		
SI	SI	SI	1	1	0	,385	
				6,7%	,0%		
			2	2	1		
				13,3%	50,0%		
			3	2	1		
				13,3%	50,0%		
			4	7	0		
				46,7%	,0%		
			5	3	0		
				20,0%	,0%		
	Total	15	2				
	NO	NO	NO	2	0	4	,009
					,0%	33,3%	
				3	7	4	
					28,0%	33,3%	
4				7	3		
				28,0%	25,0%		
5	11	1					
	44,0%	8,3%					
Total	25	12					
NO	NO	SI	2	1	1	,093	
				4,3%	33,3%		
			3	6	2		
				26,1%	66,7%		
			4	8	0		
				34,8%	,0%		
5	8	0					
	34,8%	,0%					
Total	23	3					

		NO	2	3	2	,090	
				8,6%	33,3%		
			3	8	3		
				22,9%	50,0%		
			4	11	0		
	31,4%	,0%					
			5	13	1		
				37,1%	16,7%		
			Total	35	6		
NO	SI	SI	1	2	6	,081	
				13,3%	33,3%		
			2	3	8		
				20,0%	44,4%		
			3	6	2		
		40,0%	11,1%				
				4	4	2	
					26,7%	11,1%	
				Total	15	18	
		NO	NO	1	0	13	,000
	,0%			17,6%			
2	2			36			
	20,0%			48,6%			
3	3			21			
	30,0%	28,4%					
			4	3	4		
				30,0%	5,4%		
			5	2	0		
				20,0%	,0%		
			Total	10	74		
NO	NO	SI	1	0	1	,083	
				,0%	20,0%		
			2	0	2		
				,0%	40,0%		
			3	6	2		
		75,0%	40,0%				
				4	2	0	
					25,0%	,0%	
				Total	8	5	
		NO	NO	1	0	5	,003
	,0%			14,3%			
2	0			6			
	,0%			17,1%			
3	6			21			
	46,2%	60,0%					
			4	4	3		
				30,8%	8,6%		
			5	3	0		
				23,1%	,0%		
			Total	13	35		

Continúa Nomograma de Predicción

Discusión

En cuanto a las características demográficas de la población, nuestros resultados son concordantes con algunos reportes de la literatura en los que se describe que el RVU es más frecuente en mujeres^{10, 12, 14-17}.

La distribución por género para cada grado de reflujo difiere de lo descrito por autores como Greenbaum⁸ y Sjostrom et al³⁶ quienes plantean que hay predominio por el género masculino conforme es mayor el grado de reflujo, pues en nuestros análisis el género masculino solo fue predominante en el grado V.

En cuanto al grado de RVU, la frecuencia fue mayor para los grado II y III y menor para los grados I y V, guardando similitud este comportamiento con lo descrito en otros estudios relevantes^{3, 12, 14, 17}. Sin embargo, llama la atención un porcentaje mayor para los reflujo grado V (12%) en comparación con otros estudios en los cuales la frecuencia para este se mantuvo alrededor de un 4%^{12, 14, 17, 27}, lo que podría sugerir una mayor severidad de esta entidad en nuestra población. Fue más frecuente encontrar que el compromiso por RVU sea de carácter unilateral (58%) siendo el lado izquierdo el más afectado (66%), lo cual es coincidente con lo descrito en grandes cohortes internacionales^{12, 37} y otras locales¹⁸.

En cuanto al modo de presentación como se ha establecido en otros escenarios, la ITU sigue siendo el principal (90.7%) seguido de hidronefrosis congénita (7.9%) y menos frecuentemente el RVU detectado por antecedente fraternal de RVU u otras causas inespecíficas (1.7%).

La prevalencia de disfunción vesical en niños con RVU primario con base en criterios clínicos varía entre un 18-52%³⁸. En nuestro caso el 32% de los pacientes cumplieron con criterios clínicos para SED, hallazgo que está a favor de la asociación establecida por otros autores entre el RVU y los disturbios de la dinámica vesical^{12, 16, 17, 29, 30, 38}.

#

Para los datos de nefropatía por RVU reportamos la presencia de esta condición en el 35% de los pacientes, los cuales fueron diagnosticados mediante DMSA. En la literatura se encuentra información variada al respecto. Diversos estudios refieren que las cicatrices renales están presentes en aproximadamente la mitad de los niños con RVU de grado igual o superior a III¹⁰ y alrededor del 40%³ para todos los grados de reflujo, lo cual varía de acuerdo con la edad de presentación¹⁰.

La frecuencia de HTA e IRC fue del 1.2 y 2% respectivamente en ausencia de otros factores etiológicos documentados en la historia clínica, sin embargo estas tasas son más bajas con relación a lo reportado en otras series^{10, 25}, muy probablemente debido a que se requiera un tiempo de seguimiento mayor, en especial para quienes no presentaron resolución del RVU. En cuanto a otras complicaciones como proteinuria, ATR, hipercalciuria, glomeruloesclerosis y falla del medro, las frecuencias fueron variables, no del todo fiables puesto que por la naturaleza retrospectiva del estudio no fueron sistemáticamente buscadas en todos los pacientes y son de difícil confrontación con otros datos en la literatura por la escasa información específica con relación a estos tópicos, aun así llama la atención una frecuencia considerable de proteinuria (14.5%), lo cual genera señales de alarma con relación a la importancia del seguimiento de la función renal de estos pacientes.

La edad media del diagnóstico (12 meses), fue comparativamente menor con respecto a otros estudios^{12, 14 - 17} en los cuales el diagnóstico se hizo alrededor de los 2 años de vida, sin embargo, esto puede estar en relación con el hecho que para nuestro análisis se excluyeron niños cuyo diagnóstico se hizo luego de los 5 años. Vale la pena resaltar que en comparación con publicaciones como las de Estrada et al¹², Schwab et al¹⁵ y Zerati et al¹⁴ donde se reportan porcentajes de cirugía correctiva de 26%, 25% y 24% respectivamente, en nuestra población el porcentaje de cirugía correctiva es notablemente mayor (48%) lo que podría justificarse hipotéticamente por el hecho que exista una mayor predilección por el tratamiento quirúrgico ya sea por parte de los padres o el grupo médico tratante o que el curso de la enfermedad de nuestra población sea menos benigno y esto conlleve a optar más frecuentemente por el tratamiento quirúrgico, sin embargo, esta última

teoría pierde fuerza pues exceptuando la proporción de reflujos grado V, en términos generales las características demográficas y clínicas de nuestra población no difiere a gran escala de otras.

El tiempo medio de resolución espontánea de todos los grados de RVU en general fue de dos años y las tasas de resolución espontánea para cada grado en particular son alentadoras y comparables con la encontrada en otros estudios¹⁴ demostrándose así una disminución de la probabilidad de resolución espontánea del RVU conforme es mayor el grado del mismo.

La posibilidad de predecir el comportamiento clínico del RVU primario es fundamental para la elección de la mejor opción terapéutica para el paciente. En distintos estudios previos se ha establecido que el grado del RVU, la lateralidad, la anatomía ureteral, el género, la raza, la edad al momento del diagnóstico, el modo de presentación, la nefropatía por reflujo y el SED pueden influir en la resolución espontánea del RVU^{12, 14-17, 29, 30, 39}. De estas, la única variable no considerada para nuestros análisis fue la raza debido a que esta no se especifica en la mayoría de los historiales médicos. La realización de rutina de estudios urodinámicos en niños con clínica de SED no está recomendada³⁸, por lo tanto ninguno de los pacientes incluidos con diagnóstico de SED contaban con los mismos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas fueron claramente registradas en las historias y de alguna manera soportadas por hallazgos ecográficos o cistográficos, lo que nos permitió incluir con certeza el análisis de esta variable. A diferencia de otros estudios, en nuestro análisis univariado, el género, la edad y el modo de presentación no fueron factores de riesgo relacionados con la falla del RVU en resolver espontáneamente. Contrario a esto, si hubo asociación entre la presencia de doble sistema colector, lateralidad, SED y nefropatía por RVU con el mismo desenlace.

La disfunción vesical asociada al RVU primario del lactante y del niño mayor ya continente, así como la presencia de cicatrices renales pueden ser factores contribuyentes a la iniciación y perpetuación del RVU; Sin embargo, no todos los estudios incluyen el análisis de estas variables y los datos encontrados en la literatura con relación a esta asociación son contradictorios y no concluyentes¹⁰. En nuestro análisis multivariado, la

presencia de SED y nefropatía por reflujo al igual que la lateralidad se comportaron como factores de riesgo independientes para la falla del RVU en resolver espontáneamente.

Pese a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, la totalidad de pacientes incluidos tenían por lo menos un estudio gamagráfico que confirmaba la presencia de cicatrices y fue constante la búsqueda de signos clínicos que orientaban hacia la presencia de SED. Por tanto los resultados del nuestro análisis multivariado son fundamentales y apoyan los estudios que sustentan la importancia de incluir factores de riesgo independientes como el SED^{16, 17, 29, 30} y nefropatía por RVU^{17, 31} en los modelos de predicción de resolución espontánea del RVU las cuales no fueron tenidas en cuenta en otros estudios como el realizado por Estrada et al¹². Teniendo en que el SED no solo es un factor de riesgo independiente para la falla del RVU en resolver espontáneamente, sino que también influye en su tiempo de resolución, la búsqueda y el tratamiento oportuno de este trastorno en los niños afectados por RVU primario es de capital importancia.

El resultado de los análisis de supervivencia de nuestro estudio es importante, pues aunque la nefropatía por reflujo, el SED y lateralidad fueron factores de riesgo independientes para predecir la resolución espontánea del RVU, solo SED demostró influir en el tiempo de la misma. En este análisis se incluyó el grado del reflujo por considerarse una variable de importancia clínica mayor y aunque las tasas de resolución espontánea para cada grado reflujo demuestran al igual que lo reportado en la literatura que en general a menor grado de reflujo hay mayor probabilidad de resolución espontánea, esta variable tampoco influyó en el tiempo de resolución contrario a lo encontrado en varios estudios^{10, 12, 14- 17, 21}. El comportamiento de las curvas de Kaplan meier para el grado del RVU puede explicarse por dos fenómenos confluyentes, el primero obedece a la mayor proporción de reflujo de alto grado, específicamente grado V en nuestra población con respecto a otras series y quizá por esta razón una mayor proporción de procedimientos quirúrgicos, el segundo consiste en que coincidentalmente los reflujo de bajo y alto grado que presentaron resolución espontánea lo hicieron en un promedio de 2.7 años, tiempo posterior al cual los reflujo de bajo grado que no resolvieron fueron en general llevados a cirugía. La mayor proporción de reflujo de alto grado justificaría por una parte, una mayor

tendencia a operar pero por otra plantea el interrogante si para los reflujos de bajo grado los tiempos de espera para su resolución espontánea no son lo suficientemente amplios.

Partiendo entonces de los resultados de estos análisis univariados y multivariados, diseñamos un nomograma incluyendo las variables que se comportaron como factores de riesgo para la falla del RVU en resolver espontáneamente a tres años, que permitiera verificar la posibilidad de resolución espontánea de cada grado de reflujo en este plazo de tiempo.

La importancia del presente estudio radica en que es la primera descripción analítica hecha en el país del comportamiento del RVU primario y de los factores predictores de su resolución con un número importante de pacientes. Nuestras principales limitaciones obedecen a los posibles sesgos de información y censura dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

Conclusiones

1. Las características demográficas y clínicas de los niños con RVU primario en nuestro medio son similares a las de otras cohortes excepto por una mayor frecuencia de RVU de alto grado, lo que podría explicar una mayor proporción de procedimientos quirúrgicos y sugiere una presentación menos benévola de esta entidad.
2. Pese a una mayor proporción de RVU grado V, las tasas de resolución espontánea de cada uno de los grado de reflujo en especial para los reflujos de bajo grado (I a III) son alentadoras y comparables con la encontrada en otros estudios.
3. En nuestro caso, solo la presencia de nefropatía por reflujo, bilateralidad y SED fueron factores de riesgo independientes para la falla del RVU en resolver espontáneamente y solo SED influyó en el tiempo de resolución espontánea. Hallazgos que ratifican la importancia de incluir estas tres variables en los modelos de predicción de resolución espontánea del RVU.
4. Teniendo en que el SED no solo es un factor de riesgo independiente para la falla del RVU en resolver espontáneamente, sino que también influye en su tiempo de resolución, la búsqueda y el tratamiento oportuno de este trastorno en los niños afectados por RVU primario cobra capital importancia.
5. El tiempo de resolución espontánea de los reflujos de bajo y alto fue equiparable lo que en gran parte explica que el grado de RVU no influyera en el tiempo de resolución espontánea. Esto es alentador para los RVU de alto grado pero genera la inquietud si en especial para los reflujos de bajo grado (I a III) los tiempos de espera para su resolución espontánea no son lo suficientemente amplios.
6. El nomograma de predicción planteado constituye una herramienta útil que le puede permitir al clínico orientar una conducta terapéutica con base en las variables que para nuestra población fueron importantes en la predicción de resolución espontánea del RVU primario.

Recomendaciones

1. Las variables nefropatía por reflujo, bilateralidad y SED deben ser tenidas en cuenta en los modelos de predicción de resolución espontánea del RVU primario.
2. Los resultados, ratifican la importancia de identificar y tratar de forma oportuna el SED pues además de ser un factor de riesgo independiente para no obtener resolución espontánea del RVU también influye en el tiempo de resolución. Controlar esta variable podría a su vez evitar procedimientos quirúrgicos en algunos escenarios innecesarios.
3. Se recomienda la realización de cohortes prospectivas que permitan controlar en especial los sesgos de información inevitables en estudios retrospectivos como el actual.
4. Las posibles diferencias demográficas entre las poblaciones hace necesario la realización de estudios que permitan caracterizar de forma individualizada el comportamiento del RVU en cada grupo poblacional y esto a su vez permita tomar decisiones más acertadas de manejo y seguimiento.

Bibliografía

1. Hayn M, Smaldone M, Ost M, Docimo S. Minimally Invasive Treatment of Vesicoureteral Reflux. *Urol Clin N Am* 2008;35: 477–488
2. Garin E, Olavarria F, Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis: A Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Pediatrics* 2006;117: 626-632
3. Penido JM, Santos J, Santuari V, Moreira E, Bahia L, Affonso M, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 981–988
4. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?. *Pediatr Radiol* 2000; 30:587–593
5. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89:149–156
6. Chang S, Shortliffe L. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am* 2006;53: 379– 400
7. Lopez J, Vanegas J, Piedrahíta V, Cornejo W. Características clínicas del reflujo vesicoureteral en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, 1960-2004. *Iatreia* 2006; 19(2): 141-154
8. De la Peña E. Tratamiento del reflujo vesico-ureteral primario en la infancia: comparación de dos revisiones sistemáticas. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (2): 138-162
9. Greenbaum L, Mesrobian H. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Clin N Am*, 2006; (53): 413–427
10. Guía de Práctica Clínica: Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral Primario o Esencial. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. 2008
11. 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; 12:727–736

12. Estrada C, Passerotti C, Graham D, Peters C, Bauer S, Diamond D, et al. Nomograms For Predicting Annual Resolution Rate Of Primary Vesicoureteral Reflux: Results From 2,462 Children. *The Journal Of Urology* 2009;182: 1535-1541
13. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9, 2010
14. Zerati M, Calado A, Barroso U, Amaro J. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in Brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 204-215
15. Schwab C, Wu HY, Selman H, Smith G, Snyder H, Canning D. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168: 2594
16. Knudson M, Austin J, McMillan Z, Hawtrey C, Cooper C. Predictive Factors of Early Spontaneous Resolution in Children With Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2007; 178: 1684-1688
17. Penido J, Diniz J, Lima E, Vergara R, Oliveira E. Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis. *BJU Int* 2006; 97: 1063-1068
18. Gastelbondo R, Pombo L, Bejarano R, Diago J. Evolución y secuelas de reflujo vesicoureteral primario en niños, en el Hospital Militar Central y la Clínica Infantil de Colsubsidio. *Pediatría* 1998; 33(1):9-13
19. Mata D. Manejo del reflujo vesicoureteral en la infancia. *Bol Pediatr* 2001; 41: 115-121
20. Sargent M. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?. *Pediatr Radiol* 2000;30(9):587-593
21. Guía de Práctica Clínica: Reflujo Vesicoureteral Primario. Asociación Colombiana de Urología. 2008
22. Alconcher L, Tombesi M. Reflujo vesicoureteral primario detectado a través del estudio de las hidronefrosis antenatales. *Arch argent pediatr* 2001; 99(3): 199- 204
23. Wilson AJW. Radionuclides in the investigation of the urinary tract. *BJU Int* 2000; 86 (suppl. 1): 18-24
24. 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):1708-10

25. 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
26. Farhat W, McLorie G, Geary D. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 164: 1057-1060, 2000.
27. Cannon G, Arahna A, Graham D, Passerotti C, Silva A, Retik A, et al. Improvement in vesicoureteral reflux grade on serial imaging predicts resolution. *J Urol* 2010;183: 709 – 713
28. Skoog S, Peters C, Arant B, Copp H, Elder J, Hudson R, 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;184:1145-1151
29. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit F. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006; 176:1152-1157
30. Upadhyay J, Bolduc S, BäGli D, McLorie G, Khoury A, Farhat W. Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *J Urol* 2003; 169: 1842–1846
31. Nepple K, Knudson M, Austin J, Wald M, Makhlof A, Niederberger C, et al. Adding Renal Scan Data Improves the Accuracy of a Computational Model to Predict Vesicoureteral Reflux Resolution. *J Urol* 2008;180: 1648-1652
32. Feldman A, Bauer S. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Current Opinion in Pediatrics* 2006; 18:139–147
33. Lurbea E, Cifkovic R, Cruickshank JK, Dillone MJ, Ferreira I, Invittig C, et al. Manejo de la hipertension arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr* 2010;73(1):51.e1–51.e28
34. Restrepo C, Castaño I, Restrepo J. Enfoques en nefrología pediátrica. Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica. 2010
35. Malnutrition. World Health Organization. www.who.int/entity/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/nutrition/malnutrition/en

36. Sjöstrom S, Sillen U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factor for resolution of congenital high grade vesoureteral reflux in infants: Results of univariate and multivariate analyses. *J Urol* 2010;183: 1177-1184
37. Hyeon Chan Jang, Kyung Hun Lee, Jae Shin Park. Primary Vesico-Ureteral Reflux: Comparison of Factors between Infants and Children. *Korean J Urol* 2011;52: 206-209
38. Demirbag S, Atabek C, Caliskan B, Guven A, Sakarya Mt, I Surer, et al. Bladder Dysfunction in Infants with Primary Vesicoureteric Reflux. *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 1877 – 1881
39. Upadhyay J, Mclorie G, Bolduc S, BäGli D, Khoury A, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol* 2003; 169: 1837–1841