

SIMPOSIO. REFLUJO VESICoureTERAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL REFLUJO VESICO-URETERAL PRIMARIO EN NIÑOS

C. Loris Pablo, R. Areses, J. Escribano Subias,
B. Valenciano Fuente, G.M. Fraga, J. Gracia,

Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

Según el Institute of Medicine (IOM) de EEUU una Guía de Práctica Clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática con el objetivo de guiar a los profesionales y a los pacientes en el proceso de toma de decisiones sobre qué intervenciones sanitarias son más adecuadas en el abordaje de una condición clínica específica, en circunstancias sanitarias concretas.

Las GPC ayudan a los profesionales a asimilar, evaluar e implantar la cada vez mayor cantidad de evidencia científica disponible y las opiniones basadas en la mejor práctica clínica. Intentan ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar una decisión clínica, pero no la reemplaza.

En una GPC no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí la importancia del propio juicio clínico.

Por otra parte una GPC pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer un referente en la misma con el que poder compararse.

JUSTIFICACIÓN

La Asociación Española de Nefrología Pediátrica decidió elaborar una GPC del RVU primario basada en la evidencia por: la frecuencia del problema en el medio hospitalario y en Atención Primaria, la

necesidad subjetiva de los propios profesionales y por la variabilidad de las actuaciones sobre el RVU.

Esta necesidad subjetiva de los profesionales, así como la variabilidad en las actuaciones sobre el RVU son la consecuencia de los cambios que se han ido produciendo acerca del significado clínico del RVU y de su relación con la infección urinaria (IU) y el daño renal. Lo que, a su vez, ha llevado a cuestionar la realización de estrategias diagnósticas y terapéuticas no exentas de riesgos y/o complicaciones.

El RVU definido como el paso retrógrado y no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, sin que exista una causa anatómica o neurológica que lo justifique, es un hallazgo común en niños con infección urinaria, en contraste con la incidencia de un 1% observada en la población sana. Al diagnóstico del RVU se encuentran cicatrices renales en un 26% de los niños menores de 8 años y en un 47% en niños mayores de 8 años, siendo estas cicatrices las responsables de posibles complicaciones a medio o largo plazo, como hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT) y complicaciones en el embarazo.

La primera relación entre la presencia de RVU y pielonefritis crónica fue establecida en 1960 por Hodson y Edwards con la publicación de esta asociación en 20 pacientes, 8 de los cuales no tenían antecedentes de infección urinaria, y concluyeron que el RVU era la causa principal de la pielonefritis crónica y que esta enfermedad podía progresar a IRC sin estar presentes síntomas urinarios o en ausencia de infección urinaria¹.

El término «Nefropatía del Reflujo» fue introducido por Bailey en 1973 para referirse a la presencia de cicatrices en el parénquima renal asociadas con infección urinaria y RVU. La utilización de este término tenía como objetivo diferenciar esta entidad del resto de las pielonefritis crónicas y enfatizar que el RVU era un factor importante en la patogénesis de estas lesiones².

Esta idea, denominada actualmente por algunos autores como «Paradigma reflujo-céntrico»³, condujo a considerar al reflujo vésico-ureteral como factor favorecedor de infección urinaria y factor esencial en la formación de cicatrices renales lo que llevó a diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas con el fin de evitar tanto la recurrencia de IU como la aparición o progresión de las cicatrices renales y así prevenir sus posibles consecuencias.

Como estrategias diagnósticas, todo niño con infección urinaria debía ser estudiado mediante cistouretrografía miccional seriada (CUMS) para descartar la presencia de RVU y si se detectaba la presencia de RVU, realizar Urografía intravenosa y/o gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc^{99m} (DMSA) para detectar nefropatía del reflujo. Y, como estrategias terapéuticas, si se detectaba RVU, establecer una profilaxis para evitar episodios de infección urinaria hasta la desaparición del RVU o bien, realizar su corrección quirúrgica.

Pero, a lo largo de los últimos años, se han realizado estudios cuyos hallazgos han hecho cuestionar el significado clínico del RVU y su relación con la IU y la formación de cicatrices renales. Los hallazgos más destacables son:

1. Que, en los pacientes pediátricos hospitalizados con IU, la presencia de RVU no es un buen predictor de daño renal⁵.
2. Que, aunque los niños con RVU severo y pielonefritis aguda (PNA) recurrente tienen gran riesgo de desarrollar cicatrices renales, las cicatrices se encuentran con más frecuencia en niños con PNA sin la presencia de RVU⁶.
3. Que la presencia de RVU no parece incrementar la incidencia de IU o la aparición de

cicatrices, ni el uso de profilaxis parece evitar la recurrencia de IU o la aparición de cicatrices⁷.

4. Que en los niños con RVU no obstructivo de grado III/IV y función renal normal no se observan diferencias, entre los tratados con profilaxis y los tratados con reimplante ureteral, en cuanto a la formación de cicatrices renales, función renal y recurrencia de IU, a excepción de los que recibieron tratamiento médico quienes tuvieron más episodios de IU febril⁴.
5. Que el tratamiento de niños con RVU no ha sido acompañado de una reducción en la incidencia de IRT atribuible a nefropatía del reflujo⁸.
6. Que actualmente se distingue la Nefropatía por reflujo congénita de la adquirida. La Nefropatía por reflujo congénita (malformación renal con características displásicas que acompaña al RVU primario congénito) refleja un desarrollo metanéfrico anómalo durante la vida intrauterina, sin embargo, la Nefropatía por reflujo adquirida (lesión renal segmentaria no displásica caracterizada por una fibrosis intersticial y una atrofia tubular) es secundaria a la infección urinaria y aunque el RVU puede acompañar a este tipo de lesiones no es el causante de la misma^{9, 10}.

OBJETIVOS

La realización de esta GPC tiene como objetivos:

Servir de instrumento para mejorar la asistencia sanitaria al paciente con RVU en el marco de las consultas de Nefrología pediátrica, Pediatría, Cirugía-Urología pediátrica.

Ayudar a elegir entre los distintos tratamientos: Conservador, Quirúrgico o Endoscópico.

Dar recomendaciones sobre el seguimiento y control de estos pacientes con objeto de evitar intervenciones (terapéuticas o exploraciones) innecesarias y repetitivas.

METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN

La elaboración de la Guía ha tratado de reunir la mejor evidencia sobre las cuestiones más frecuentes que plantea el paciente con RVU.

Para su elaboración se ha seguido la metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Group (SIGN) en su manual de elaboración de guías (Figura 1).

Se formó un equipo multidisciplinar integrado por profesionales técnicos y sanitarios que primero delimitaron el tema al manejo del RVU ya diagnosticado y catalogado como esencial o primario y elaboraron 29 preguntas acerca de su epidemiología, historia natural y pronóstico, y tratamiento, que se estructuraron según el esquema PICO (paciente-intervención-comparación-resultado).

Para cada pregunta se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía cuya lectura crítica se realizó de acuerdo al manual CASPe, Las características y resultados de los principales estudios incluidos se han recogido en forma de tablas de evidencia.

Para la formulación de recomendaciones se ha empleado el formato de «evaluación formal» o juicio razonado.

Se ha empleado la clasificación de la evidencia y la graduación de las recomendaciones utilizando el método de SIGN para estudios de tratamiento y pronóstico y del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford para los de diagnóstico (Tablas 1 y 2).

La GPC está siendo actualmente evaluada por revisores externos expertos tanto en el tema del RVU como en el área metodológica.

PREGUNTAS A RESPONDER

Epidemiología

1. ¿Cuál es la clasificación actual del RVU?
2. ¿Cuál es la prevalencia del RVU?
3. ¿Existe algún factor genético en relación con el RVU?
4. ¿La raza, el sexo o la edad influyen en la prevalencia del RVU?

5. ¿Cuál es la prevalencia de daño renal-nefropatía por reflujo en niños con RVU?

6. ¿Cuál es la prevalencia de IRC-IRT en niños con nefropatía por reflujo?

7. ¿Cuál es la prevalencia de Hipertensión Arterial en niños con nefropatía por reflujo?

Historia natural/Pronóstico

8. ¿Hay diferencias entre el RVU diagnosticado tras la primera manifestación de ITU o tras un diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria?

9. ¿La disfunción vesical y/o esfinteriana es un factor favorecedor de RVU?

10. ¿Cómo detectar daño renal en el paciente con RVU?

11. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA) en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), conociendo los niveles plasmáticos de renina?

12. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la presencia de parámetros alterados en el registro de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)?

13. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?

14. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la alteración del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico?

15. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la alteración de otros factores: adolescencia?

16. ¿La severidad de las cicatrices aumenta el riesgo de desarrollar HTA?

17. ¿El RVU supone un riesgo en el embarazo?

Tratamiento

18. ¿Cuál es el tratamiento de elección, conservador o intervencionista, en niños con RVU primario en el primer examen?

19. ¿Son eficaces las medidas «higiénicas» (ingesta de líquidos, micciones frecuentes) en el tratamiento conservador del RVU?

20. ¿Es eficaz la quimioprofilaxis para prevenir las ITU y el daño renal?

21. ¿Cuál es el tratamiento de elección cuando se asocia disfunción vesical y/o esfinteriana?

22. ¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

23. ¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

24. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico (tradicional o endoscópico) más eficaz y seguro?

Seguimiento

25. ¿Cuáles son los signos clínicos más importantes que los padres o cuidadores deben conocer para diagnosticar precozmente las infecciones urinarias?

26. ¿La bacteriuria asintomática puede producir daño renal en niños RVU si no se trata?

27. ¿Hay que hacer controles periódicos de urocultivo y/o sedimento en pacientes asintomáticos?

28. ¿Debe realizarse la circuncisión en niños con RVU?

29. ¿Cuándo debe hacerse un estudio cistográfico en pacientes controlados por RVU y cuál debe ser?

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Algunas de las recomendaciones de esta GPC, cuya elaboración final está actualmente pendiente de completar, son:

Historia natural/Pronóstico

8 ¿Hay diferencias pronosticas entre el RVU diagnosticado tras la primera manifestación de ITU

o tras un diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria?

Los pacientes con RVU primario congénito y sospecha de displasia renal asociada, parecen presentar más complicaciones a largo plazo y deben ser vigilados estrictamente.	√
--	---

10 ¿Cómo detectar daño renal en el paciente con RVU?

Para el diagnóstico de cicatrices renales se recomienda la realización de gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccinico marcado con Tc ^{99m} (DMSA).	A
---	---

11 ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA) en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), conociendo los niveles plasmáticos de renina?

No se recomienda el uso sistemático de los niveles de renina plasmática como marcador pronóstico de HTA en niños con RVU y nefropatía del reflujo.	√
--	---

12. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la presencia de parámetros alterados en el registro de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)?

Actualmente, no es necesario el uso sistemático de la MAPA en niños con RVU y neuropatía del reflujo, porque no está demostrado su valor pronóstico.	√
--	---

13. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la presencia de microalbuminuria?

Se recomienda la determinación de microalbuminuria como marcador de daño renal.	√
---	---

Se puede recomendar la determinación de α 1 microglobulina como marcador precoz de disfunción renal progresiva. ✓

14. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la alteración del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico?

En los niños menores de 1 año de edad con nefropatía por reflujo, se recomienda la determinación de creatinina plasmática ya que cuando es superior a 0,6 mg/dl puede constituir un indicador de progresión a IRC.	C
--	---

En los niños con IRC se recomienda la valoración del nivel inicial del aclaramiento de creatinina (Ccr) y proteinuria, ya que cuando los valores de Ccr son inferiores a 40ml/m/1,73 m ² y el cociente proteinuria/creatinina urinaria mayor 0,8 son marcadores de riesgo para la progresión a IRCT.	C
---	---

15. ¿Se puede predecir la evolución a hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia renal terminal (IRT), en el paciente con RVU y nefropatía del reflujo (lesiones morfológicas), por la alteración de otros factores: adolescencia?

En la adolescencia, los varones requieren una mayor vigilancia.	✓
---	---

16. ¿La severidad de las cicatrices aumenta el riesgo de desarrollar HTA?

Se recomienda el control periódico de la TA en los niños con nefropatía por reflujo, especialmente en aquellos con nefropatía bilateral y/o severa.	D
---	---

En niños con nefropatía bilateral y/o severa se recomienda la toma de TA cada 6 meses. En los casos de nefropatía unilateral y/o leve, se recomienda la toma de TA cada 12 meses.	✓
---	---

Tratamiento

18. ¿El tratamiento quirúrgico es la primera opción terapéutica en niños con RVU primario en el momento del diagnóstico?

El tratamiento quirúrgico del RVU primario no ofrece más beneficios que el tratamiento observacional/conservador y no debe plantearse como tratamiento de primera elección	A
--	---

19. ¿Son eficaces las medidas higiénico-dietéticas (ingesta de líquidos, micciones frecuentes, manejo del estreñimiento) en el tratamiento del RVU?

Los niños con RVU deben recibir una adecuada hidratación, corrección del estreñimiento y micciones pautadas para disminuir la recurrencia de las infecciones de orina e incluso evitar el reflujo vesicoureteral y/o disfunción vesical	D
---	---

20. ¿Es eficaz la quimioprofilaxis para prevenir las ITU y el daño renal?

No se recomienda de forma generalizada la profilaxis antibiótica a niños con RVU primario grados I-III.	C
---	---

En niños con RVU primario grados I-III, con infecciones del tracto urinario febriles de repetición, debe iniciarse la profilaxis antibiótica y considerar otras opciones terapéuticas.	✓
--	---

Se recomienda la profilaxis antibiótica durante un tiempo mínimo de un año o hasta el primer control cistográfico en niños con RVU primario grados IV-V. Si presentan infecciones del tracto urinario febriles de repetición, considerar estudio de disfunción vesical y/o esfinteriana y tratamiento quirúrgico.	✓
---	---

En niños con RVU primario grados IV-V sin tratamiento profiláctico que presenten infecciones del tracto urinario febriles de repetición, debe reiniciarse la profilaxis antibiótica y considerar el tratamiento quirúrgico y la disfunción vesical y/o esfinteriana.	✓
--	---

21. ¿Cuál es el tratamiento de elección cuando se asocia disfunción vesical y/o esfinteriana?

El tratamiento de cada niño debe de ser individualizado en función del patrón miccional y probablemente un mismo paciente puede beneficiarse de un tratamiento conductual y/o farmacológico.	D
--	---

22. ¿Cuándo hay que cambiar la elección terapéutica inicial?

No puede realizarse una recomendación general de corrección quirúrgica del RVU. Dicha opción deberá siempre individualizarse, valorando la persistencia de reflujos bilaterales de alto grado o con amplio daño renal.	√
En casos de pielonefritis de repetición se recomienda, de modo individualizado, la corrección quirúrgica del mismo, pues disminuye el número de episodios de pielonefritis aguda, aunque esto no suponga protección del daño renal.	B
Ante el fracaso del tratamiento inicial, debe ofrecerse información exhaustiva a los pacientes y sus padres de las opciones terapéuticas, abundando en la posibilidad espontánea de la resolución del RVU, del alto porcentaje de resolución del RVU mediante tratamiento endoscópico y que la resolución del reflujo no influye en la aparición del daño renal con complicaciones graves.	D

23. ¿Debe realizarse estudio urodinámico previo al tratamiento quirúrgico?

No se recomienda realizar estudio urodinámico como exploración inicial en todos los casos de RVU.	D
Se debe realizar estudios urodinámicos a aquellos pacientes con RVU en los que se detecten anomalías vesicales funcionales en la anamnesis realizada a los padres, en el estudio ecográfico y/o cistográfico y en los casos en que fracase el tratamiento quirúrgico.	D

24. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico (tradicional o endoscópico) más eficaz y seguro?

Cuando está indicado el tratamiento quirúrgico se recomienda la técnica endoscópica como la primera opción terapéutica.	D
Es indiferente el tipo de sustancia a inyectar, entre las diferentes que existen en el mercado, respecto a la resolución del reflujo y aparición de complicaciones.	D

Seguimiento

26. ¿La bacteriuria asintomática puede producir daño renal en niños RVU si no se trata?

Dado que la bacteriuria asintomática no produce daño renal, en niños con RVU y bacteriuria asintomática tanto con profilaxis como sin ella, no se recomienda el tratamiento antibiótico.	D
--	---

27. ¿Hay que hacer controles periódicos de urocultivo y/o sedimento en pacientes asintomáticos?

En niños con RVU asintomáticos, no es recomendable realizar urocultivos de control.	√
---	---

Figura 1

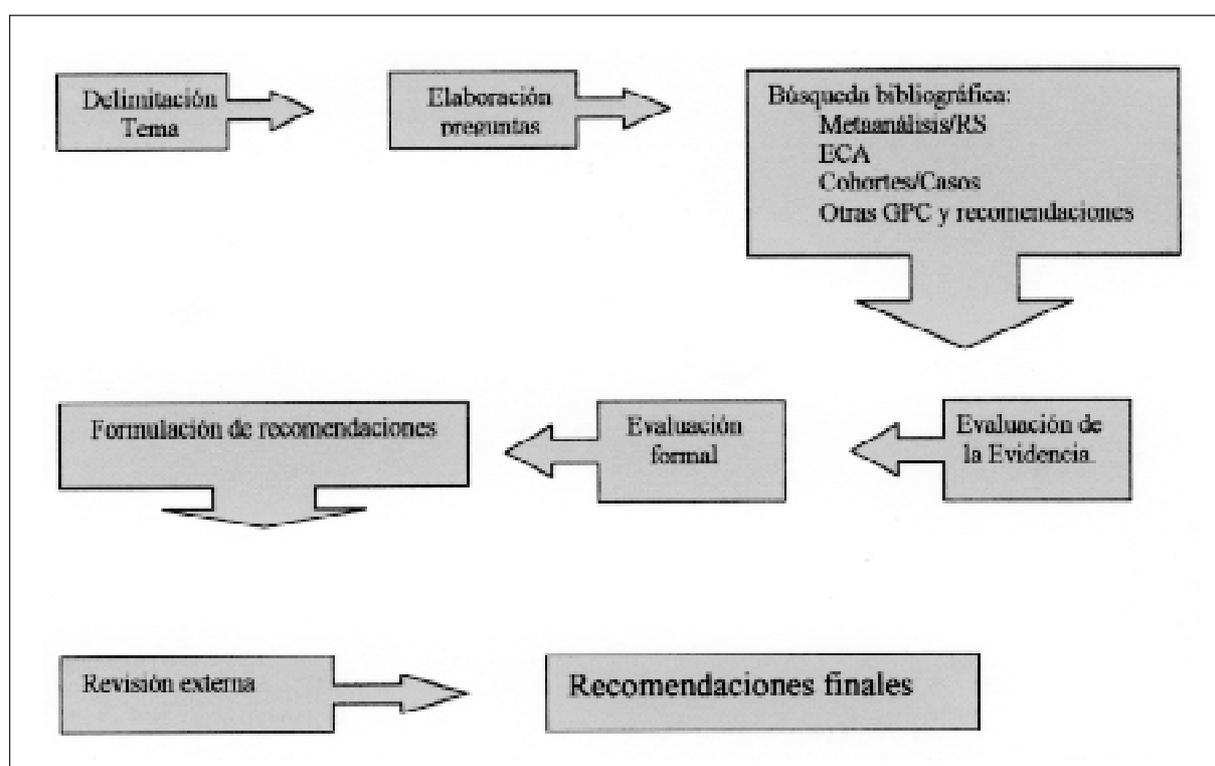


Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
√	Consenso del equipo redactor.

Tabla 2 . Niveles de evidencia y grados de recomendación de Oxford para estudios de diagnóstico

Grado recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico.
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.
	3 b	Comparación cegada u objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.
C	4	Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes. Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes. El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Clin Radiol* 1960; 11:219.
2. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1:132.
3. Fernández Menéndez JM, Málaga Guerrero S. ¿Es posible cambiar el paradigma reflujo-céntrico? *Evid Pediatr*, 2006; 2:17.
4. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nefrol* 2006; 21(6):85-92.
5. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf A. Primary vesicoureteral reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systemic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:739-44.
6. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. 1994; 70:111-15.
7. E Garín, F Olavarria, V García Nieto, B Valenciano Fuente, A Campos, L Young. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pielonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117(3):626-32.
8. Craig, JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105 (6): 1236-41.
9. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993; 40(6):308-14.
10. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:30-4.