

Diagnóstico de reflujo vesicoureteral según las guías de 1999 y de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría

Diagnosis of vesicoureteral reflux according to the 1999 and 2011 guidelines of the Subcommittee on Urinary Tract Infection of the American Academy of Pediatrics

Dra. Marina A. Capone^a, Dr. Alejandro Balestracci^a, Dr. Ismael Toledo^a y Dra. Sandra M. Martín^a

RESUMEN

Introducción. En 1999, la Academia Americana de Pediatría recomendó realizar una ecografía renal y una cistouretrografía miccional a todos los niños de entre 2 y 24 meses con un primer episodio de infección del tracto urinario (ITU). En 2011, limitó la cistouretrografía miccional a aquellos con ecografía patológica, infecciones recurrentes y/o atípicas. Nuestro objetivo fue comparar, en pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU) y ecografía renal normal, la prevalencia de patología relevante según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 (en la primera ITU) o de 2011 (ante ITU recurrente y/o atípica).

Población y métodos. Estudiamos retrospectivamente pacientes con ITU de entre 2 y 24 meses atendidos entre enero de 2010 y agosto de 2014 con ecografía renal normal y RVU. Consideramos patología relevante al hallazgo de RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.

Resultados. Incluimos 45 pacientes (31 niñas), que fueron agrupados según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o de 2011. La prevalencia de patología relevante entre los estudiados con las guías de 1999 (9 de 24 casos, 3 con ITU atípica) o de 2011 (11 de 21 casos) fue comparable (37,5% vs. 52%, respectivamente; $p=0,31$). Seis pacientes (25%) con patología relevante diagnosticados con las guías de 1999 no se hubieran identificado oportunamente con las de 2011.

Conclusiones. La prevalencia de patología relevante identificada en niños con RVU y ecografía renal normal con ambas guías fue comparable. Sin embargo, con las guías actuales, uno de cada cuatro pacientes hubiera estado expuesto a la demora o eventual pérdida diagnóstica si se hubiera esperado la recurrencia para completar la evaluación.

Palabras clave: infecciones urinarias, reflujo vesicoureteral, diagnóstico, guía, Academia Americana de Pediatría.

a. Unidad de Nefrología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Marina A. Capone:
marcapone77@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2015
Aceptado: 23-9-2015

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) puede ser el primer y único marcador de reflujo vesicoureteral

(RVU), entidad que puede asociarse al daño del parénquima renal.¹ En nuestro país, la nefropatía por RVU representa una causa importante de enfermedad renal crónica y trasplante renal en pediatría.²

Para detectar la presencia de RVU en niños con ITU, existen distintas guías.³ De acuerdo con la recomendación de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), en nuestra Unidad, utilizamos las de la Academia Americana de Pediatría (AAP).⁴

Las primeras guías fueron publicadas en 1999 y recomendaban realizar una ecografía renovesical y una cistouretrografía miccional (CUGM) a todos los niños de entre 2 meses y 2 años luego del primer episodio de ITU febril.⁵ Con posterioridad, fue cuestionada la necesidad de estudiar sistemáticamente a todos los pacientes, por lo que, en 2011, la AAP revisó dichas guías y mantuvo la recomendación de estudiar con ecografía a todos los pacientes, pero limitó la realización de la CUGM a los casos con ecografía patológica o con infecciones recurrentes.⁶ También recomendó efectuar CUGM a los pacientes con ITU atípica, aunque, llamativamente, no proporcionó su definición.⁶

Si bien esta modificación redujo la realización de CUGM, surgió la preocupación sobre la potencial demora o pérdida de diagnóstico de RVU luego de la primera ITU en niños con ecografía renal normal.⁷ Sobre la base de estas consideraciones, realizamos este estudio en niños con RVU que presentaban ecografía

renal normal con el objetivo de identificar la prevalencia de patología renal relevante, según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 (en el primer episodio) o con las de 2011 (ante ITU recurrente y/o atípica).

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio retrospectivo realizado en la Unidad de Nefrología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Fueron revisadas todas las historias clínicas de pacientes con ITU atendidos entre enero de 2010 y agosto de 2014. Se incluyeron los niños que presentaron el primer episodio de ITU febril entre los 2 meses y los 2 años de edad con ecografía renal y de vía urinaria normal y diagnóstico de RVU por CUGM. Fueron excluidos aquellos con síndromes genéticos u otras enfermedades asociadas a patologías de la vía urinaria, así como aquellos con inmunodeficiencias previamente conocidas.

Métodos

Se registraron las siguientes variables: género, edad al momento de la consulta y número de ITU, edad de los episodios de ITU, hallazgos ecográficos, grado de RVU y resultados del centellograma renal. Para categorizar si la primera ITU fue atípica, se consignó si el paciente había presentado sepsis, oligoanuria, aumento de creatinina, masa abdominal o vesical, así como el agente etiológico y la respuesta al tratamiento.

Hasta la aparición de las guías de 2011, todos los pacientes fueron estudiados luego de la primera ITU. Posteriormente, la decisión de estudiarlos siguiendo la recomendación de 1999 o la de 2011 dependió del criterio individual del médico tratante. Los pacientes con ITU atípica fueron estudiados en todos los casos en el primer episodio. Se determinó la edad al momento del diagnóstico de RVU y la proporción de patología relevante en los pacientes estudiados según las guías de 1999 o de 2011. Todos los estudios de imágenes fueron realizados por médicos especialistas de nuestro Hospital.

Definiciones operativas:

- ITU febril: asociación de temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, constatada por un médico o por referencia materna, con urocultivo positivo ($> 10^5$ unidades formadoras de colonias por ml en recolección al acecho, germen único) sumado a una reacción inflamatoria de la orina ($>$ de 10 leucocitos por campo y/o presencia de piocitos). También se consideraron

significativos recuentos de 10^4 unidades formadoras de colonias por ml en orinas tomadas por cateterismo uretral.⁴

- Ecografía renal y de vía urinaria normal: ambos riñones de forma, tamaño y ecoestructura normal, ausencia de hidronefrosis y vejiga normal.⁸
- RVU: pasaje retrógrado de orina de la vejiga hacia los uréteres diagnosticado por CUGM y clasificado en cinco grados según la Clasificación Internacional de RVU.⁹
- Centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid*; DMSA, por sus siglas en inglés) patológico: presencia de escaras (áreas de hipocaptación focalizada) o función diferencial mayor de 10% entre ambos riñones, luego de un intervalo mínimo de 6 meses desde la última ITU.^{8,10}
- Patología clínicamente relevante: RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.^{8,10}
- ITU atípica: dado que las guías de la AAP carecen de definición de ITU atípica, adoptamos la de las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), en las que se considera como tal a aquella que ocurrió con sepsis, oligoanuria, masa abdominal o vesical, aumento de creatinina, falta de respuesta terapéutica dentro las 48 horas y/o aquellas producidas por gérmenes distintos de *Escherichia coli*.¹¹

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra Institución.

Análisis estadístico

Considerando que las guías de 1999 aseguraban el diagnóstico de RVU en el primer episodio de ITU en todos los pacientes y teniendo en cuenta que la versión de 2011 recomienda omitir la CUGM si la ecografía es normal (hallazgo observable en aproximadamente el 33% de los casos),¹² inferimos que la capacidad diagnóstica de RVU frente a un primer episodio de ITU disminuye al 67%. Con una potencia del 80% y un nivel de confianza de 95%, 21 pacientes por grupo (estudiados en el primer episodio versus los estudiados ante la recurrencia) serían necesarios para evidenciar dicha diferencia de proporciones.

Los pacientes fueron clasificados según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o las actuales.^{5,6} Las características clínicas, demográficas y los hallazgos imagenológicos fueron analizados descriptivamente. Las variables

continuas, por carecer de distribución normal (test de Shapiro-Wilk), se expresaron como mediana (intervalo), y las categóricas, como frecuencia de presentación y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de Wilcoxon, χ^2 o exacto de Fisher, según correspondiera. Se utilizó Statistix 7 (IBM version; *Analytical Software*, Tallahassee, FL), y se consideró significativa una p con valor $< 0,05$ (a 2 colas).

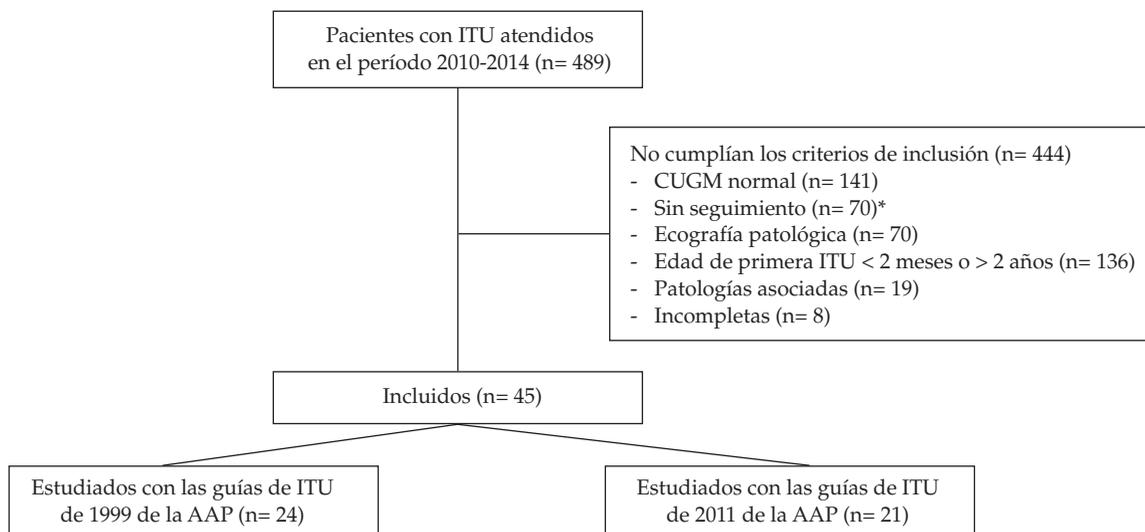
RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 489 pacientes con ITU atendidos en nuestra Unidad entre enero de 2010 y agosto de 2014. El procedimiento de selección de los pacientes se muestra en la *Figura 1*. El grupo de estudio quedó conformado por 45 pacientes (31 niñas). La mediana de la edad del diagnóstico del primer episodio de ITU fue de 3,9 meses. Seis pacientes presentaron la primera ITU luego del año de vida y tres tuvieron ITU atípica (2 por sepsis y 1 por ser causada por *Klebsiella pneumoniae*). La mediana de la edad al momento del diagnóstico de RVU fue de 12,9 meses (2-48). El 40% presentó RVU grado III o IV y, en el 40% de los casos, fue bilateral. El centellograma renal se realizó en 34 pacientes y fue patológico en 10 casos.

Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 ($n= 24$) o con las de 2011

($n= 21$). Es destacable que los 3 episodios de ITU atípica pertenecieron al grupo evaluado antes de la aparición de las guías de 2011. Por el contrario, en el grupo estudiado luego de la publicación de las guías actuales, ningún paciente presentó ITU atípica, por lo que la recurrencia del proceso infeccioso fue la causa de estudio en todos los casos. En el grupo estudiado con las guías de 1999, la primera ITU ocurrió a los 3,9 meses (2-18) y se diagnosticó RVU a los 6,9 meses (2-21,9). En el otro grupo, la primera ITU ocurrió a una edad similar [4,9 meses (2-24); $p= 0,54$]; la recurrencia ocurrió a los 10,5 meses (3,9-24) y se diagnosticó RVU a una edad significativamente mayor [18,8 meses (6,9-48); $p= 0,0002$]. En un niño que había presentado 2 infecciones (a los 2 y a los 18 meses), la CUGM solicitada luego del último episodio fue realizada a los 4 años, y se diagnosticó tardíamente RVU grado III. Dado que este caso sobrestima la edad diagnóstica de RVU del grupo con ITU recurrente, evaluamos si su inclusión influenciaba en la diferencia de edad diagnóstica de RVU entre los grupos estudiados. Para tal fin, recalculamos la edad diagnóstica del grupo con ITU recurrente sin incluirlo y observamos que el diagnóstico de RVU [15 meses (6,9-25,9)] también hubiera ocurrido significativamente más tarde ($p= 0,004$) que en el grupo estudiado en la primera ITU. Como era esperable, el sexo femenino predominó en el

FIGURA 1. Flujoograma de pacientes con infección del tracto urinario y reflujo vesicoureteral ingresados en el estudio



ITU: infección del tracto urinario; CUGM: cistouretrografía miccional; AAP: Academia Americana de Pediatría.

* Luego de un período mínimo de 9 meses sin volver a consultar.

grupo con ITU recurrente (cociente mujer/varón 6 vs. 1,1; $p=0,02$).

En el grupo estudiado con las guías de 1999, se identificaron 9 pacientes (37,5%) con patología clínicamente relevante. Tres de estos presentaron ITU atípica, por lo cual, siguiendo las guías de 2011, 6 pacientes (25%) con patología significativa no se hubieran identificado de manera oportuna. Además, entre los pacientes estudiados con las guías de 2011, se encontró patología relevante en 11 casos (52%). No hubo diferencias significativas ($p=0,31$) en la proporción de patología relevante entre ambos grupos. La *Tabla 1* detalla los hallazgos de los estudios de imágenes de ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos niños con ecografía renal normal y RVU, y observamos que la prevalencia de patología relevante identificada con ambas guías fue comparable. En el grupo evaluado con las guías de 1999, en 9 (37,5%) de los 24 pacientes, 3 de ellos con ITU atípica, se detectó patología relevante. La aplicación de las guías de 2011 hubiera expuesto a 6 (25%) de dichos pacientes a la demora o eventual pérdida diagnóstica de patología significativa, ya que recomiendan posponer la CUGM ante un primer episodio de ITU típica con ecografía normal. Naturalmente, diferir la realización de la CUGM hasta la recurrencia también determinó que el diagnóstico de RVU se realizara a una edad significativamente mayor.

El plan de estudio por seguir en niños con ITU es controversial. Las guías de 1999 de la AAP fueron modificadas sobre la base del cuestionamiento del beneficio de la profilaxis

antibiótica rutinaria, del reconocimiento de que el RVU no era el único responsable del daño renal, de que los pacientes que evolucionaban a la cronicidad solían presentar patología estructural congénita y de los costos que generaba el estudio sistemático de todos los casos.^{3,13-16} El abordaje más selectivo propuesto en 2011, si bien reduce el número de CUGM negativas,⁶ también generó preocupación en relación con la posibilidad de que se retrasara el diagnóstico de patología relevante,⁷ especialmente sabiendo que la ecografía es un método con baja sensibilidad y especificidad para detectar RVU.^{8,17,18} Apoyando esto, K. D. Suson y R. Mathews encontraron que el 62% de los pacientes de entre 2 y 24 meses con ecografía renal normal luego de la primera ITU, sin considerar si había sido atípica, presentaba RVU \geq grado III y que el 17% también tenía escaras renales.⁷ En nuestra serie, se detectó patología significativa luego de la primera ITU en más de un tercio (37,5%) de los casos, lo que permitió identificar precozmente a un grupo de pacientes pasible de intervenciones terapéuticas. En los pacientes con ITU recurrente, el diagnóstico de RVU ocurrió a una edad significativamente mayor y la prevalencia de patología relevante fue superior (52%), aunque sin diferencia estadística con respecto al primer grupo. Si bien desconocemos si esta demora pudo haber tenido algún impacto clínico, hay estudios que demuestran que la incidencia de escaras se duplica ante el segundo episodio de ITU febril, por lo que es importante evitar las recurrencias en niños con RVU.¹⁹ Si bien varios estudios no encontraron el beneficio de la profilaxis antibiótica para prevenir las infecciones recurrentes,²⁰⁻²² en los últimos años, hay evidencia creciente a favor de su indicación.²³ Brandström y

TABLA 1. Hallazgos en los estudios de imágenes realizados a 45 niños con reflujo vesicoureteral según hubieran sido estudiados con las guías de 1999 o de 2011 del Subcomité de Infección Urinaria de la Academia Americana de Pediatría

Hallazgo	Estudiados con las guías de 1999 (n= 24)	Estudiados con las guías de 2011 (n= 21)	Valor de p
RVU grado I	3	4	0,68
RVU grado II	13	7	0,16
RVU grado III	5	7	0,5
RVU grado IV	3	3	1
Centellograma renal patológico	4*	6#	0,27
Patología significativa	9 (37,5%)	11 (52%)	0,31

RVU: reflujo vesicoureteral.

Patología significativa: RVU \geq grado III y/o centellograma renal patológico.

* Realizado en 19 pacientes: patológico en 3 casos con RVU \geq grado III y en 1 caso con RVU grado II.

Realizado en 15 pacientes: patológico en 5 casos con RVU \geq grado III y en 1 caso con RVU grado II.

cols., demostraron que la quimioprofilaxis reducía significativamente la tasa de ITU y de escaras en niñas con RVU grado III-IV.²⁴ Recientemente, un riguroso ensayo clínico también demostró una reducción del riesgo de recurrencias de 50%, en especial en pacientes con RVU grado III-IV.²⁵ Pese a que dicho beneficio no se acompañó de menor incidencia de nuevas cicatrices, debe destacarse que ni el mencionado estudio, ni la mayoría de los restantes, fueron diseñados para evaluar esta consecuencia.²⁶ Se estima que sería necesario estudiar 8000 pacientes para evaluar con adecuado poder el efecto de la profilaxis antibiótica sobre el desarrollo de cicatrices.²⁷ Reforzando estos hallazgos, un metaanálisis también reveló que la profilaxis antibiótica reducía significativamente el riesgo de recurrencia de ITU en niños con RVU.²⁸ Además, también ha sido documentado que la cirugía antirreflujo disminuye el número de ITU, sobre todo en los niños con RVU grado III y IV.²⁹

El diagnóstico oportuno de RVU supone otros beneficios, como aumentar la sospecha de nuevas infecciones ante cuadros febriles, lo que favorece el diagnóstico y tratamiento antibiótico precoz. Un estudio demostró que la demora mayor de 48 h en iniciar la antibioticoterapia aumenta más de 50% el riesgo de desarrollar escaras en más de la mitad de los casos.⁶ En niños pequeños, el tratamiento precoz también puede prevenir el desarrollo de sepsis.³⁰ Además, es importante destacar que, si bien el papel del RVU como determinante de enfermedad renal crónica probablemente está sobrevalorado, ya que la mayoría de estos pacientes presentan displasia renal congénita asociada, las escaras renales pueden producir hipertensión arterial y proteinuria, lo que requiere tratamiento y seguimiento a largo plazo.¹⁵

Otros puntos también deben tenerse en cuenta en el manejo de niños con ITU. En primer lugar, debido a que, en niños pequeños, los síntomas de ITU son inespecíficos,⁶ algunos episodios pueden no ser diagnosticados, lo que lleva a una categorización errónea del paciente en función del número de infecciones para guiar el plan de estudios. En segundo lugar, al aplicar estas guías, es importante el escenario donde se implementan, considerando especialmente la posibilidad de control periódico.³¹ En un estudio realizado en nuestro Hospital, se observó que el 33% de los pacientes que consultaban a la guardia tenían dificultad para obtener turno con su pediatra o en un centro de atención primaria y que el 8%

carecía de médico de cabecera, lo que generó dudas sobre el adecuado seguimiento en muchos de nuestros pacientes.³² Este contexto asistencial podría ser un factor que aumentara aún más el riesgo de pérdida o demora del diagnóstico oportuno de RVU, que puede producirse al posponer la realización de la CUGM hasta la recurrencia. De hecho, uno de nuestros pacientes con ITU recurrente en quien se diagnosticó RVU grado III demoró más de 2 años en realizar la CUGM. Aún más preocupante, el 21% de aquellos atendidos por ITU de entre 2 y 24 meses sin patologías asociadas no volvieron a consultar con el resultado de la CUGM oportunamente solicitada (*Figura 1*).

Un abordaje más selectivo, como proponen otras sociedades científicas, entre las que se incluye la SAP,^{33,34} que consiste en la realización de CUGM en todos los niños menores de un año, podría ser una mejor opción, aunque deberá determinarse en qué medida disminuye este problema.

Nuestro estudio presenta limitaciones que deben mencionarse. Por un lado, al haber sido realizado en una Unidad de Nefrología, puede sospecharse que la prevalencia de patología relevante resulte magnificada. Sin embargo, dado que habitualmente recibimos a la mayoría de los pacientes con ITU del Hospital para completar su estudio y que excluimos a los pacientes con uropatías conocidas, la distribución de los grados de RVU fue similar a la observada por otros autores.³⁵ Por otro lado, el hecho de que ningún paciente del grupo evaluado luego de la aparición de las guías de 2011 se haya estudiado por ITU atípica tal vez refleje un inadecuado reconocimiento de esta, lo que retrasa su referencia para estudio.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de patología clínicamente relevante identificada en niños con RVU y ecografía renal normal con ambas guías fue comparable. Sin embargo, con la aplicación de las guías actuales, uno de cada cuatro pacientes hubiera estado expuesto a la demora o eventual pérdida diagnóstica de patología significativa si se hubiera esperado la recurrencia para completar la evaluación. ■

REFERENCIAS

1. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5(1):2.

2. Grimoldi IA, Briones LM, Ferraris JR, Rodríguez Rilo L, et al. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):552-9.
3. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2013;131(3):e665-71.
4. Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. En: Ferraris JR, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. Págs.407-23.
5. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103(4):e54.
6. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
7. Suson KD, Mathews R. Evaluation of children with urinary tract infection--impact of the 2011 AAP guidelines on the diagnosis of vesicoureteral reflux using a historical series. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):182-5.
8. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013;82(4):905-9.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15(2):105-9.
10. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, et al. Intra- and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. *Pediatr Radiol* 1993;23(7):506-9.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London, 2007. [Acceso: 23 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
12. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, et al. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154(6):797-802.
13. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):203-6.
14. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1605-9.
15. Cascio S, Chertin B, Yoneda A, Rolle U, et al. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17(7):503-5.
16. Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(1):57-68.
17. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics* 2014;133(3):e394-403.
18. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
19. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, Casale AJ, et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI. *Pediatrics* 2012;129(4):e1051-3.
20. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121(6):e1489-94.
21. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
22. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
23. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361(18):1748-59.
24. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkerson S, et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184(1):286-91.
25. RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370(25):2367-76.
26. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW, et al. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol* 2015;30(5):707-12.
27. Hoberman A, Chesney RW. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;371(11):1072-3.
28. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2015;193(3):963-9.
29. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(4):551-61.
30. Bonadio WA, Smith DS, Madagame E, Machi J, et al. *Escherichia coli* bacteremia in children. A review of 91 cases in 10 years. *Am J Dis Child* 1991;145(6):671-4.
31. Ruiz E, de Badiola I. Infección urinaria y reflujo vesicoureteral: qué es necesario hacer. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(4):295-7.
32. Vinelli NF, Mannucci C, Laba NI, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.
33. Indian Society of Pediatric Nephrology, Vijayakumar M, Kanitkar M, Nammalwar BR, et al. Revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr* 2011;48(9):709-17.
34. Alconcher L, Cobeñas C, Tombesi M. Módulo: Infección Urinaria [Curso virtual]. Programa de actualización en Nefrología Pediátrica Nefroped; 2013. Págs.1-12.
35. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):862-6.