

Reflujo vesicoureteral.

Vesicouretral reflux.

Pág. 117,125

Recibido: 19-06-2020

Aceptado: 05-07-2020

Dr. Gabriel Monge Espinoza¹
Dra. Daniela D'Avanzo Zúñiga²
Dra. Karla Mora Membreño³
Dra. Daniela Duarte Núñez⁴

1. Médico General, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
2. Médico General, Hospital Maximiliano Peralta, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica.
- 3,4. Médico General, Trabajador Independiente. Heredia, Costa Rica.

RESUMEN

El reflujo vesicoureteral (RVU) corresponde al flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el tracto urinario superior debido a anomalías anatómicas o funcionales de la unión ureterovesical (UUV). Se divide en RVU primario o secundario según su etiología. Se encuentra con mayor frecuencia en niñas menores a dos años. La presentación clínica con frecuencia consiste en la aparición de infecciones del tracto urinario (ITUs) que conllevan a la formación de cicatrices renales, hipertensión, y enfermedad renal terminal. El RVU se diagnostica de manera definitiva mediante la cistouretrografía miccional seriada (CUMS), que mediante un sistema de gradiente clasifica la severidad del reflujo del I al V. Existe mayor posibilidad de resolución espontánea en reflujo de bajo grado en comparación con aquellos de alto grado y bilaterales. Por último, el tratamiento del RVU consiste en antibióticos profilácticos y en algunos casos cirugía. Sin embargo, el uso de

terapia antibiótica profiláctica a largo plazo es controversial, debido a los datos no concluyentes con respecto a la disminución en la aparición de cicatrices renales.

PALABRAS CLAVE

Reflujo vesicoureteral; infección del tracto urinario; unión ureterovesical; cicatriz renal

ABSTRACT:

Vesicoureteral reflux (VUR) is due to retrograde flow of urine from the bladder into the upper urinary tract because of anatomical or functional abnormalities of the ureterovesical junction (UVJ). Its etiology is divided into primary or secondary VUR. It is most often found in girls under two years old. The clinical presentation often consists of the appearance of urinary tract infections (UTIs) which may lead to renal scarring, hypertension, and end-stage renal disease (ESRD). The VUR is definitively



diagnosed by serial voiding cystourethrography (VCUG), which by a gradient system classifies the severity of reflux from I to V. There is a greater possibility of spontaneous resolution in low-grade reflux compared to those of high grade and bilateral. Finally, the treatment of VUR consists of prophylactic antibiotics and in some cases surgery. However, the use of long-term prophylactic antibiotic therapy is controversial, due to inconclusive data regarding the decrease in the appearance of renal scars.

KEYWORDS:

Vesicouretral reflux; urinary tract infection; ureterovesical junction; renal scar.

INTRODUCCIÓN:

El RVU es una de las patologías urológicas más frecuentes en pacientes menores de 2 años, causado por el flujo retrógrado de orina hacia el tracto urinario superior. Se diagnostica con frecuencia durante la valoración realizada al paciente después de un episodio de ITU. La probabilidad de encontrar RVU en pacientes con ITU va desde 25% al 40%, sin embargo, el reflujo no es causa general de ITUs(1). La importancia en el manejo oportuno, radica en la prevención de infecciones del tracto urinario superior a repetición, para así evitar la aparición de complicaciones como cicatrices renales(1,2,3).

EPIDEMIOLOGÍA:

El RVU es la anomalía urológica más común en la población pediátrica, con una prevalencia de aproximadamente un 1% y una predominancia en niñas. Se diagnostica en un 1/3 de los niños que son evaluados después de un episodio de ITU. Los niños de raza blanca se ven más

afectados y presentan una prevalencia de reflujo de alto grado, mayor que aquellos de raza negra. La probabilidad de RVU en lactantes asociado a ITU es mayor en varones. La incidencia en la población neonatal varía desde 3-19% en pacientes con hidronefrosis diagnosticada mediante ultrasonido antenatal, habiendo una predominancia en el sexo masculino y en aquellos niños no circuncidados(3,4,5,6).

Es más frecuente en niños menores de 2 años, ya que el 25- 80% de casos resuelven luego de los dos años(5).

GENÉTICA:

El RVU puede ser inducido por múltiples defectos congénitos que afectan el desarrollo del tracto urinario, tales como: la yema ureteral, diferenciación y alargamiento del uréter, peristaltismo, formación de la UUV y el desarrollo de la vejiga y uretra(7).

También existe una predisposición genética de RVU primario en hermanos e hijos de padres afectados. Existen datos que respaldan esta predisposición, siendo más frecuente en gemelos idénticos en comparación con gemelos fraternos. Además, se sugiere una susceptibilidad genética a la cicatrización renal, lo cual podría explicar la variabilidad de su presentación(8).

PATOGÉNESIS:

El RVU ocurre cuando hay un paso retrógrado del flujo de orina desde la vejiga hasta el tracto urinario superior, predisponiendo al paciente a ITUs a repetición, pielonefritis, cicatrices renales, hipertensión y enfermedad renal terminal(9).



Según su patogenia se divide en dos categorías: primario y secundario(10).

-RVU primario: es la forma más común de reflujo, se debe a una anomalía intrínseca de la UUV. Con respecto a este mecanismo, una porción del uréter viaja intramural dentro del músculo detrusor de la vejiga, a medida que atraviesa la pared vesical. En el hiato extravescical, las capas musculares del uréter se separan, el músculo ureteral externo se fusiona con el músculo detrusor externo, contribuyendo a la formación del trígono profundo. Intravesicalmente, el músculo interno del uréter se fusiona con el músculo detrusor para contribuir a la formación del trígono superficial. La apertura de la UUV se logra gracias a la contracción activa de los músculos longitudinales dentro del túnel, atrayendo los puntos extravescicales e intravesicales del uréter intramural, acortando y ensanchando el túnel permite el paso del bolo de orina hacia la vejiga. Por otra parte, el cierre de la UUV resulta de la compresión intramural del uréter, así como del retorno a la longitud total del túnel, conforme el músculo ureteral se relaja(3). La UUV representa el límite hacia el tracto urinario superior, caracterizado por un nivel de baja presión; al contrario del tracto urinario inferior, caracterizado por un nivel de alta presión. Por lo tanto, actúa protegiendo el tracto urinario superior del reflujo utilizando mecanismos antirreflujos activos y pasivos(1,3,6).

Un mecanismo antirreflujo pasivo competente se representa por una compresión pasiva del techo del uréter intravesical contra el detrusor subyacente. Se requiere una longitud intramural del uréter adecuada y la fijación de este entre sus puntos extravescical e intravesical, para crear una válvula de compresión antirreflujo. De acuerdo

a esto, se considera que la longitud intramural del uréter y su diámetro son fundamentales para mantener el cierre de la UUV y prevenir así el RVU(3,6).

Con respecto al mecanismo antirreflujo activo, el acortamiento activo de la capa muscular longitudinal de las áreas del uréter transmural y submucoso expulsa el bolo de orina hacia la vejiga. Las alteraciones funcionales y estructurales de los extremos ureterales parecen afectar el mecanismo de la válvula activa de la UUV causando RVU(6).

Así mismo, el movimiento peristáltico regular de los uréteres es esencial para conducir el bolo de orina desde el riñón hasta la vejiga. Por lo tanto, una inervación defectuosa de las terminaciones ureterales distales, podría considerarse una causa de alteración del mecanismo antirreflujo activo(6).

-RVU secundario: es el resultado de una presión de evacuación anormalmente alta en la vejiga, que provoca el fallo del cierre de la UUV durante su contracción. A menudo se asocia con obstrucción anatómica u obstrucción funcional de la vejiga(10).

Un ejemplo de obstrucción anatómica, son las válvulas uretrales que se extienden distalmente desde la uretra prostática hasta el esfínter urinario externo, una abertura en forma de hendidura que generalmente separa las válvulas(10).

Como obstrucción funcional, tenemos la vejiga neurogénica, la cual en niños generalmente es congénita como resultado de defectos del tubo neural u otras anomalías espinales. Las consecuencias urológicas más importantes son: incontinencia urinaria, infecciones del



tracto urinario y la hidronefrosis por RVU(10). Otra etiología de obstrucción funcional es la disfunción intestinal-vesical, sin embargo, aún no se ha esclarecido la relación de causalidad con el RVU(11).

El manejo del RVU secundario se dirige hacia la patología primaria y usualmente el reflujo mejora cuando la presión vesical se normaliza(1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

En el período prenatal el hallazgo ultrasonográfico de hidronefrosis, sugiere la presencia de RVU, la cual está definida por la Asociación Americana de Urología (AAU) por un diámetro pélvico renal $\geq 4\text{mm}$ durante el segundo trimestre y $\geq 7\text{mm}$ durante el tercer trimestre. Existe una predominancia del sexo masculino para la presentación prenatal de RVU. Por otro lado, la presentación posnatal se diagnostica con mayor frecuencia en el sexo femenino, posterior a la presentación de una ITU febril(12).

Existen factores predisponentes al desarrollo y recurrencia de ITU, por ejemplo: niños no circuncidados, primeros 8 meses de vida en el sexo masculino, constipación, patrón miccional disfuncional, ausencia de lactancia materna en los primeros 6 meses posnatales, historia familiar de ITUs recurrentes, antecedente de ITU en últimos 6 meses(13).

Las ITUs representan una causa importante de infecciones bacterianas diagnosticadas en pacientes menores a dos años de edad. La incidencia de ITU en el sexo femenino es de 8% y de 1-2% en el sexo masculino. La mayoría de las ITUs son infecciones bacterianas de la superficie mucosa del tracto urinario, la cual puede involucrar desde la uretra hasta el parénquima renal. Un hallazgo que sugiere

la presencia de pielonefritis aguda, es una temperatura corporal mayor a 39C, a diferencia de las infecciones del tracto urinario inferior las cuales generalmente presentan fiebre de menor grado(14).

Los hallazgos clínicos de ITU en los primeros meses de vida son inespecíficos, entre ellos se encuentran: fiebre, hipotermia, ictericia, irritabilidad, hematuria, orina maloliente y falla para progresar. Conforme avanza la edad y hasta los 2 años la especificidad de los síntomas es mayor, presentándose: orina turbia, aumento en la frecuencia urinaria o hematuria. Sin embargo, la ausencia de los anteriores no descarta la presencia de ITU, ya que en algunos pacientes el único hallazgo clínico será fiebre sin un foco claro de infección. Los niños en edad preescolar debido a una mejor comunicación externalizan de forma verbal síntomas específicos como, dolor abdominal o suprapúbico, disuria, urgencia urinaria y enuresis en pacientes previamente continentales(14).

Aquellos pacientes con síntomas sugerentes de ITU se les deberá realizar un examen general de orina y cultivo de orina. El "gold standard" para el diagnóstico de ITU es la realización de cultivo de orina obtenido mediante aspiración suprapúbica, cateterización uretral o recolección en bolsa con técnica aséptica según la edad del paciente(14).

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de RVU se lleva a cabo mediante la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) en una orina previamente estéril(1,4).

La CUMS se realiza mediante: cateterización de la vejiga, instilación de una solución que

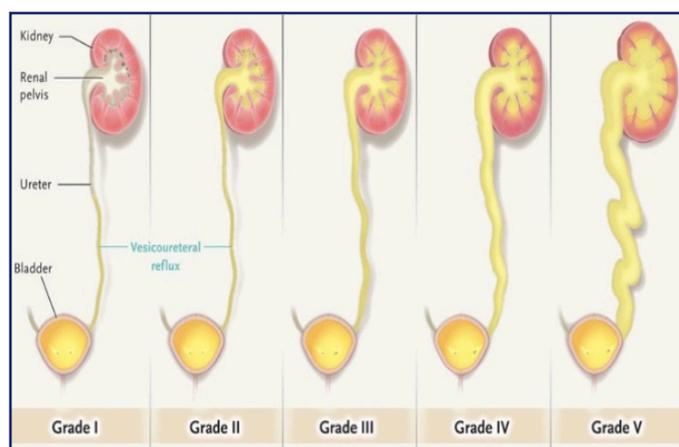


contenga contraste yodado o radiofármaco y la obtención de imágenes radiológicas del tracto urinario inferior y superior. Estas imágenes se realizan durante el llenado y la micción de la vejiga(10). El RVU que se produce durante el llenado de la vejiga se denomina RVU de baja presión; mientras que el producido durante la evacuación se denomina RVU de alta presión. El RVU de baja presión tiene menor probabilidad de resolver espontáneamente, a diferencia del RVU de alta presión.

La exposición a la radiación durante un cistograma de radionúclidos es menor que la del CUMS. Sin embargo, la CUMS proporciona información anatómica de mayor precisión, como: presencia de un sistema colector dúplex, uréter ectópico, divertículo paraureteral, obstrucción de la salida de la vejiga en niños, estasis del tracto urinario superior y signos de disfunción miccional en niñas(10).

El sistema de gradiente del RVU se basa en la apariencia del CUMS y el grado reportado será el máximo observado durante el estudio(10).

Figura 1: Clasificación internacional de RVU



Para valorar el seguimiento, se prefiere el cistograma de radionúclidos por la menor exposición a la radiación. Sin embargo, no determina si la gravedad del RVU ha presentado algún cambio(4,10).

Una vez diagnosticado el RVU, se debe valorar el tracto urinario superior, con el fin de evaluar la presencia de cicatrices renales y/o anomalías del tracto urinario. Lo anterior, se valora efectuando una ecografía renal o una gammagrafía renal(4,10).

Es frecuente el hallazgo de cicatrices al momento del diagnóstico. Ya sea en pacientes con infecciones previas no detectadas y/o anomalías intrínsecas en ausencia de infección. Como por ejemplo, en el 50% de pacientes con reflujo grado III y IV(1).

El ácido dimercaptosuccinico de tecnecio 99 (DMSA) es el método utilizado para obtener imágenes renales en pacientes con RVU ya que permite: cuantificación de la función diferencial de los riñones, evalúa los defectos corticales, diagnostica la presencia de cicatrices renales y sugiere infección aguda ante la presencia de áreas con deficiencia de captación de

Grado I: Reflujo hacia el uréter sin dilatación. Grado II: Reflujo hacia la pelvis y cálices renales sin dilatación. Grado III: Dilatación leve-moderada del uréter y embotamiento mínimo de fónices. Grado IV: Tortuosidad ureteral moderada y dilatación de la pelvis y cálices renales. Grado V: Dilatación intensa de uretral, pelvis y cálices, pérdida del perfil papilar y tortuosidad ureteral. Fuente: Diamond DA Mattoo TK. Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med. 2012; 366:122.



fotones(1). Sin embargo, se debería realizar 6 meses después de la resolución de una infección aguda para permitir la resolución de las lesiones reversibles. El DMSA no diferencia entre las cicatrices renales congénitas y las adquiridas(14).

La evaluación de pacientes con el hallazgo prenatal de hidronefrosis consiste en la realización de un ultrasonido posnatal y una CUMS. Si se revela la presencia de reflujo, este usualmente es de alto grado y ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino.

Después del diagnóstico, se debe medir y monitorear la talla, el peso y la presión arterial. En presencia de cicatrices renales, se debe cuantificar la creatinina sérica. En estos pacientes, se recomienda la evaluación periódica de la orina para detectar infección y/o proteinuria(10).

TRATAMIENTO:

El grado de RVU a menudo resuelve o mejora conforme avanza el crecimiento y la maduración de la vejiga. Los grados más bajos de RVU tienen mayor posibilidad de resolver que los más altos. En el caso de los grados I y II ya sean unilateral o bilateral, la probabilidad de resolución es comparable con independencia de la edad al momento del diagnóstico. En el caso del grado III, una edad más temprana al momento del diagnóstico y la unilateralidad se asocian con mayor frecuencia a resolución espontánea. El grado IV unilateral es más probable que resuelva espontáneamente que el bilateral. Y por último, la resolución espontánea del RVU grado V es infrecuente(4,10). La edad media para la resolución espontánea es de 6 años de edad(4,10).

El objetivo del tratamiento es prevenir la pielonefritis, así como, la lesión renal y otras complicaciones de RVU. El tratamiento usualmente se divide en manejo observacional, médico y quirúrgico, el cual se debe individualizar de acuerdo a los factores de riesgo del paciente(10).

MANEJO OBSERVACIONAL:

El objetivo terapéutico se dirige a minimizar el riesgo de ITU mediante la modificación del comportamiento, como: la micción programada durante el día, corroborar la eliminación fecal regular, incremento en la ingesta de líquidos, evaluación periódica del vaciado vesical y tratamiento adecuado de las ITUs. Este manejo es más conveniente para niños con RVU de grados I y II. Así como, ciertos casos con RVU persistente en niños mayores con riñones normales que no han presentado la clínica de pielonefritis(10).

MANEJO MÉDICO:

En la mayoría de los pacientes el enfoque inicial con antibióticos profilácticos y corrección de la disfunción vesical e intestinal mediante la modificación del comportamiento(15). Este manejo se basa en dos principios: 1) el RVU estéril no ocasiona daño en los riñones y 2) se espera la resolución espontánea en la mayoría de niños(1).

El agente etiológico más frecuente encontrado en las ITUs es *Escherichia.coli*, por lo tanto, los agentes antimicrobianos más apropiados para la profilaxis incluyen: trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMZ), trimetoprim solo (TMP), nitrofurantoína o cefalexina. Ya que, con el aumento de la resistencia antibiótica de *E.coli*, la ampicilina y la amoxicilina son menos



efectivos(14). Cabe destacar, que se recomienda evitar el uso de trimetoprim sultametoxazol durante el periodo neonatal por el riesgo de trombocitopenia inducida(14,16).

La dosis profiláctica del agente antimicrobiano es de un cuarto a un medio de la dosis terapéutica para infección aguda. Las siguientes son las dosis recomendadas(14):

- TMP-SMZ: TMP 2 mg/kg en una dosis o 5mg/kg de TMP dos veces por semana.
- Nitrofurantoína: 1 a 2 mg/kg en una dosis.
- Cefalexina: 10mg/kg en una sola dosis.
- Ampicilina: 20mg/kg en una sola dosis.
- Amoxicilina: 10mg/kg en una sola dosis(14).

Así mismo, existe un ensayo de intervención aleatoria para niños con reflujo vesicoureteral (RIVUR), el cual fue diseñado para abordar controversias relacionadas con el uso de profilaxis antibiótica versus al manejo observacional del RVU(15). El cual llego a la conclusión, que la profilaxis antibiótica se ha asociado a una reducción importante del riesgo de recurrencia de ITU, no así, de la aparición de cicatrices renales. Además, mostro evidencia del aumento de la resistencia antibiótica(17,18,19,20).

La duración de la terapia profiláctica antimicrobiana y la potencial necesidad de intervención quirúrgica, dependen de: edad del paciente, severidad del reflujo, frecuencia de las ITUs, tolerancia del paciente, adherencia al tratamiento o la presencia y severidad de cicatrices renales(14).

MANEJO QUIRÚRGICO:

Se recomienda el manejo quirúrgico para aquellos pacientes con: alto grado de reflujo

(III,IV o V), terapia antibiótica profiláctica ineficaz, falta de adherencia al tratamiento profiláctico, presencia de cicatrices renales progresivas y en niñas con reflujo que persiste hacia la puberdad(5). Una contraindicación relativa para el manejo quirúrgico es la disfunción miccional por el riesgo de recurrencia postoperatoria del RVU(5).

El procedimiento estándar consiste en la re implantación ureteral abierta con una tasa de éxito del 98% en la eliminación del RVU grados I-IV(5,10). Para el RVU grado V la tasa de éxito es aproximadamente del 80%(10).

En pacientes con RVU de grados III y IV el riesgo de pielonefritis es menor posterior a la corrección quirúrgica abierta versus el manejo médico. La reparación quirúrgica no mejorará la cicatrización ni la función renal(10).

CONCLUSIÓN:

El RVU se diagnostica comúnmente tras el seguimiento de una ITU y prenatalmente ante el hallazgo de hidronefrosis. La clave en su diagnóstico es mantener un alto índice de sospecha en pacientes que han presentado una ITU febril. El diagnóstico definitivo se confirma con la realización del CUMS, que clasifica el RVU según su severidad del I-V. La meta en el manejo es prevenir complicaciones como daño renal. El tratamiento de elección es el uso de profilaxis antibiótica continua para evitar ITUs a recurrencia. También, muchos pacientes con bajo grado de RVU presentan resolución espontanea. El manejo quirúrgico se reserva para pacientes con alto grado de reflujo y aquellos con falla en el tratamiento médico.



REFERENCIAS

1. Decter RM. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Rev* [Internet]. 2001 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 22:205-209. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.22-6-205>
2. Cosentino M Caffaratti J Bujons A Garat JM Villavicencio H. Reflujo vesicoureteral, Tratamiento endoscópico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2013 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 111:349-352. Disponible en: <https://doi.org/10.5546/aap.2013.349>
3. Wein AL Kavoussi LR Partin AW Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 2016 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 11th ed:3134-3138.
4. Bundy DG. Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Rev* [Internet]. 2007 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 28:e6-e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.28-2-e6>
5. Diamond DA Mattoo TK. Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 366:1218-1226. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMct1108922>
6. Arena S Lacona R Impellizzeri P Russo T et al. Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2016 [Consultado 14 Noviembre 2019]; 42:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0316-x>
7. Lee K Gee H Shin J. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol* [Internet]. 2017 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 58:S4-S13. Disponible en: <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S4>
8. Kaefer M Curran M Treves et al. Sibling Vesicoureteral Reflux in Multiple Gestation Births. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 800-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.800>
9. Hajiyev P Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.012>
10. Nelson W Kliegman R St Geme J et al. *Nelson textbook of pediatrics*. 2016 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 20th ed:2562-2566.
11. Shaikh N Hoberman A Keren R et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2982>



12. Skoog S Peters C Arant B 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 [Internet]. 2010 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 1146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.066>
13. Johnson CE Corey HE Elder JS. Urinary Tract Infections in Childhood. Consensus in Pediatrics [Internet]. 2003 [Consultado 17 Noviembre 2019]; 3.
14. Feld LG Mattoo TK. Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux in Infants and Children. Pediatr Rev [Internet]. 2010 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 31:451-463. <https://doi.org/10.1542/pir.31-11-451>
15. Lee T Park J. Vesicoureteral reflux and continuous prophylactic antibiotics. Investig Clin Urol [Internet]. 2017 [Consultado 15 Noviembre 2019]; 58:S34. Disponible en: <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S32>.
16. Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR et al. Drug-Induced Thrombocytopenia in Children. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2013 [Consultado 16 Noviembre 2019]; 60:1975-1981. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.24682>
17. Hoberman A Greenfield SP Mattoo TK et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med [Internet]. 2014 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401811>
18. Wald ER. Vesicoureteral Reflux. The Role of Antibiotic Prophylaxis. Pediatrics [Internet]. 2006 [Consultado 19 Noviembre 2019] ;117:919-922. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2139>
19. Montini G Rigon L Zucchetta P et al. Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. Pediatrics [Internet]. 2008 [Consultado 16 Noviembre 2019] ;112:1064-1071. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3770>
20. Wang HS Gbadegesin RA Foreman JW et al. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol [Internet]. 2015 [Consultado 18 Noviembre 2019]; 193:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.112>

