

# Nefropatía por reflujo

Blanca Valenciano Fuente\* y Serafín Málaga Guerrero\*\*

\* Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil.  
La Palmas de Gran Canaria.

\*\* Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Universidad de Oviedo

## CONCEPTO

El término nefropatía por reflujo (NR), introducido en los años setenta en sustitución de la hasta entonces conocida como pielonefritis crónica atrófica, se emplea para definir la presencia de cicatrices renales, de distribución focal o difusa, secundarias a un daño de carácter irreversible en el parénquima renal. Con esta denominación se pretendía resaltar la importancia patogénica del reflujo vésicoureteral (RVU) en la génesis del daño renal. Teniendo en cuenta que se han documentado cicatrices renales en ausencia de RVU, en el momento actual el término más aceptado es el de nefropatía cicatricial, que define la presencia de zonas de hipocaptación en la gammagrafía renal Tc-99 DMSA pasada la fase aguda de una ITU parenquimatosa.

## PATOGENIA

En la vida postnatal aproximadamente el 30% de los pacientes con RVU desarrollan NR, aunque el mecanismo patogénico no se conoce con certeza. La cicatriz renal es una consecuencia de la respuesta inflamatoria e inmunológica reactivas a la propia infección. Entre los factores infecciosos e inflamatorios que intervienen en el proceso cicatricial destacan las citocinas, el óxido nítrico, las prostaglandinas y el sistema renina-angiotensina, sin olvidar factores genéticos como la presencia del gen PAX-2 impli-

cado en el desarrollo del riñón y de la vía urinaria, las alteraciones del brazo corto del cromosoma 6 y el gen que codifica el receptor AT2 de la angiotensina II.

Distintos factores clínicos contribuyen también al desarrollo de la cicatriz, como son la edad al diagnóstico de la primera ITU y la prontitud en el inicio del tratamiento, el número de episodios de pielonefritis aguda, el grado del RVU y la existencia de reflujo intrarrenal entre otros.

Durante la vida intrauterina los mecanismos de daño renal suceden en ausencia de ITU. En estos casos sólo la presencia de RVU de alto grado durante el desarrollo fetal del parénquima renal, por su posible componente de obstrucción funcional, puede alterar su desarrollo y producir displasia.

## ESTUDIOS DE IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO DE NR

### Ecografía renal:

Se utiliza como primer estudio de imagen en la evaluación del riñón y vías urinarias. Aunque se trata de una técnica rápida, de bajo coste y no invasiva, la utilidad de la *ecografía renal* en la detección de la NR es limitada, ya que al depender en gran parte de la experiencia del examinador, pequeñas cicatrices pueden ser infravaloradas (falsos negativos). Se estima que la sensibilidad diagnóstica de la ecografía comparada con

la gammagrafía renal DMSA varía del 37% al 100% y la especificidad del 65% al 99%. El hallazgo ecográfico fundamental en la NR es la disminución del tamaño renal (NR severa), cuya medición en el seguimiento de estos pacientes puede tener un cierto valor pronóstico-evolutivo, ya que el riñón libre de infección es capaz de crecer. Otros hallazgos ecográficos sugestivos de la NR son el adelgazamiento focal de la corteza con o sin indentación del contorno renal, pérdida de la diferenciación corticomedular y aumento del grado de alteración de la ecogenecidad. Por todo ello, en la actualidad, aunque la ecografía es una excelente técnica para detectar anomalías renales estructurales, su empleo para documentar cicatrices renales es controvertido.

### **Urografía intravenosa (UIV):**

El diagnóstico de NR se realizaba inicialmente por los hallazgos encontrados en la UIV, fundamentalmente deformación radiológica de los cálices, adelgazamiento de la zona cortical subyacente y la consiguiente irregularidad del contorno renal, llegando, en los casos más graves, a la atrofia renal con escasa o nula función.

Esta técnica diagnóstica ha sido reemplazada actualmente por la gammagrafía renal DMSA, que es significativamente más sensible y específica para detectar cicatrices renales focales.

### **Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con Tc <sup>99m</sup> (DMSA):**

Se trata de la técnica de elección para el diagnóstico de NR en el momento actual. El radiofármaco, inyectado por vía intravenosa, posee una gran afinidad por el parénquima renal, ya que el 40-60% de la dosis inyectada se localiza en las células del túbulo

contorneado proximal entre las 2 y las 6 horas postinyección; la radiación emitida es captada por una gammacámara que permite obtener imágenes renales estáticas. Por ello es el método idóneo para visualizar el parénquima renal funcional y por tanto las cicatrices renales, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98%. Su principal ventaja respecto a la UIV, a la que ha reemplazado, es que cuando se realiza 6-12 meses después del episodio agudo de una infección urinaria (ITU) permite el diagnóstico precoz de la NR, facilitando tanto el diagnóstico retrospectivo como evolutivo de la misma. Otras ventajas de esta técnica son: menor dosis de radiación, ausencia de interferencia en las imágenes por el gas intestinal que no precisa la preparación al paciente (enemas) y conocer la función renal diferencial o función relativa de cada riñón. Su inconveniente principal es que no ofrece información alguna del aparato excretor, muy útil en la detección de anomalías urológicas asociadas.

Goldraich y cols., han sugerido una clasificación para objetivar la gravedad de la cicatriz renal detectada por el DMSA:

- Tipo I. No más de dos áreas cicatriciales.
- Tipo II. Más de dos áreas cicatriciales con parénquima renal normal entre ellas.
- Tipo III. Disminución del tamaño renal con escasas o ninguna cicatriz en el contorno renal.
- Tipo IV. Riñón atrófico, con una función inferior al 10%.

La mayoría de las guías clínicas propugnan realizar la gammagrafía renal a los 6-12 meses de haber sufrido una ITU febril, especialmente en aquellos casos con estudios previos de imagen patológicos

### Resonancia magnética (RM):

En los últimos años ha despertado gran interés la RM *con contraste de gadolinio*. Valora mejor que la ecografía y la UIV convencional la anatomía del aparato urinario, sobre todo en recién nacidos y lactantes. Estudios comparativos con el DMSA para la detección de cicatrices renales, ha mostrado una sensibilidad de 91% y una especificidad del 89%. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos métodos, la RM se mostró superior para la detección de cicatrices renales en estadios iniciales. No obstante el uso de la RM está restringido en la actualidad debido a su alto coste, prolongado tiempo de exploración, falta de disponibilidad en un gran número de centros, requerimiento de sedación en niños de corta edad y escasa experiencia. A pesar de ello probablemente acabará desplazando en el futuro a las técnicas tradicionales, ya que no utiliza radiaciones ionizantes.

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La nefropatía cicatricial es una enfermedad silente que no produce sintomatología. Las formas de presentación clínica más frecuentes que permiten su diagnóstico aparecen en la tabla I

### DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Con el término de NR se denominan, al menos, dos tipos de lesiones cicatriciales: 1) cicatrices primarias o “congénitas”, que aparecen predominantemente en varones de corta edad y que ponen de manifiesto áreas de displasia en el parénquima renal y 2) cicatrices renales secundarias o adquiridas, producidas por la coexistencia de ITU y

Tabla I. Diagnóstico clínico de la nefropatía por reflujo

Presentación Clínica	Porcentaje
Pielonefritis aguda	83-84
Hipertensión arterial	10
Insuficiencia renal crónica	5
Otras: proteinuria, urolitiasis, estudio familiar	1-2

RVU, con mayor incidencia en niñas escolares y adolescentes.

### Nefropatía cicatricial primaria o congénita:

El hallazgo cicatrices renales en recién nacidos y lactantes con RVU de alto grado diagnosticados durante la aplicación del protocolo de estudio de hidronefrosis de diagnóstico prenatal sin antecedentes de haber sufrido ITU, ha acuñado el término de NR primaria o congénita. Actualmente, la mayoría de los riñones cicatriciales en nuestro medio, no se relacionan con el padecimiento de ITU, sino que se asocian a la presencia de RVU de alto grado en etapas precoces de la vida. Se trata habitualmente de varones con riñones pequeños sin evidencia de cicatrices focales, resultado de anomalías embrionarias de la yema ureteral. Estas hipoplasias-displasias renales se caracterizan por una importante reducción de la dotación nefrónica, disminución uniforme del tamaño renal y pérdida de la diferenciación córticomédular, con presencia ocasional de quistes.

### Nefropatía cicatricial secundaria o adquirida:

En el caso de las cicatrices adquiridas, la lesión es debida fundamentalmente a la coexistencia de ITU de vías altas y RVU. El análisis de amplias series ha permitido con-

firmar que hasta un 33-60% de los pacientes con RVU presentan cicatrices renales al realizar estudios de imagen de alta resolución. Por otra parte, se estima que entre un 10-12% de los niños que presentan ITU desarrollan NR, aumentando esta proporción de manera importante cuando se tienen en cuenta exclusivamente las ITU que cursan con afectación parenquimatosas renal.

La NR secundaria se caracteriza por la presencia, en riñones inicialmente normales, de cicatrices polares y segmentarias que se diagnostican habitualmente meses después de haber sufrido una ITU de vías altas. Afecta preferentemente a niñas escolares y adolescentes. En estos casos las ITU recurrentes constituyen el principal factor patogénico. Aunque la presencia de RVU sigue señalándose como otro factor de riesgo, las cicatrices renales pueden aparecer en presencia de RVU de bajo grado o en ausencia del mismo.

Ante la evidencia de que la cicatrización renal postinfecciosa se trata de un proceso diferente a la lesión renal “congénita”, se ha intentado encontrar diferencias en el comportamiento de las pruebas diagnósticas de imagen de ambas formas de NR. En concreto se han descrito patrones gammagráficos diferentes para las cicatrices congénitas o adquiridas; de una parte, los hallazgos de reducción global de captación isotópica suelen asociarse a las formas congénitas y asientan en riñones de forma redondeada y menor tamaño. Por el contrario, defectos focales de captación se asocian habitualmente a las formas adquiridas (Figura 1).

Desafortunadamente ni incluso con la técnica de imagen más resolutoria actualmente, como es el DMSA, es posible distinguir entre cicatrices congénitas o adquiridas. La NR adquirida solo puede documentarse cuando se disponga de un primer DMSA

normal y otro patológico después de haber sufrido una pielonefritis aguda.

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA CICATRICAL SECUNDARIA

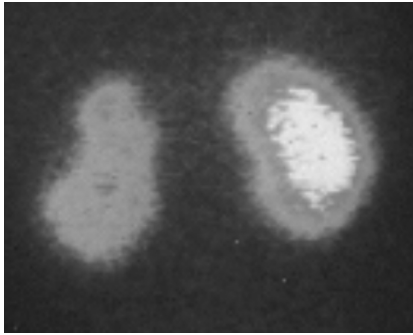
### Respecto a la ITU:

Sólo las ITU que afectan al parénquima renal entrañan riesgo de ocasionar cicatrices. Resulta por tanto esencial poder distinguir entre ITU altas (pielonefritis) y bajas (cistitis). Sin embargo, esta diferenciación puede ser, sobre todo en lactantes, muy difícil de llevar a cabo.

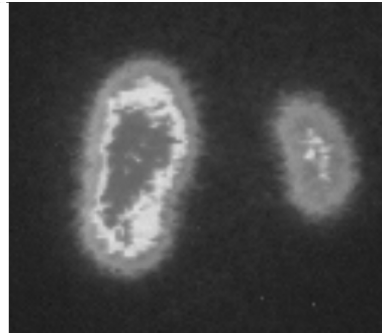
Los marcadores inflamatorios habituales (recuento leucocitario, VSG, PCR y procalcitonina), ampliamente utilizados para precisar la localización de las ITU, siguen teniendo una cuestionable utilidad clínica, ya que cuando se intenta establecer un punto de corte que permita discriminar entre ITU altas y bajas, los resultados son tremendamente insatisfactorios.

En el momento actual se acepta que el DMSA es el procedimiento más útil para establecer el diagnóstico de pielonefritis aguda. Sin embargo, el tiempo transcurrido hasta que se instaura el tratamiento influye decisivamente en la posibilidad de que la gammagrafía renal practicada en fase aguda presente o no hallazgos patológicos. Por otra parte, la diferenciación entre lesiones gammagráficas agudas y crónicas no siempre es posible, sin olvidar que la realización de un DMSA en fase aguda a todos los niños afectados de ITU, ni resulta viable, ni está justificado. Por ello para identificar la producción de cicatrices renales se recomienda realizar el DMSA al menos 6-12 meses después del episodio infeccioso agudo.

HALLAZGOS GAMMAGRÁFICOS MEDIANTE <sup>99m</sup>Tc-DMSA



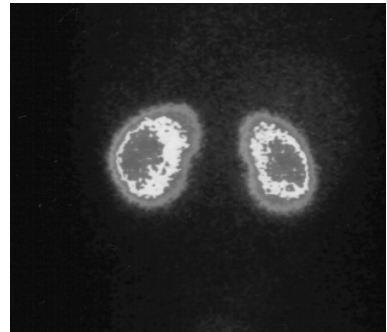
PATRÓN A



PATRÓN B



PATRÓN C



PATRÓN D (NORMAL)

- Patrones

- A: Disminución de captación relativa con defectos focales
- B: Disminución de captación relativa sin defectos focales
- C: Defectos focales sin disminución de captación relativa
- D: Captación relativa normal sin defectos focales

Figura 1.

**Respecto al RVU:**

En los últimos años han surgido múltiples interrogantes sobre el verdadero papel del RVU en la génesis de la NR, lo que ha cuestionado la necesidad de su investigación rutinaria en el estudio de las ITU. En primer lugar, los datos vigentes apuntan que la tras-

cendencia del RVU ha sido sobredimensionada, ya que, entre otras consideraciones, no siempre es patológico, tiene un alto porcentaje de resoluciones espontáneas y los de bajo grado (I, II y III), mucho más frecuentes que los de alto grado (IV y V), no incrementan el riesgo de recurrencias infecciosas

ni de aparición de cicatrices renales. En segundo lugar, ahora se sabe que el RVU es una patología compleja, con una expresión clínica heterogénea, en la que cabe distinguir un RVU adquirido (habitualmente de bajo grado, asociado a cicatrices renales focales, característico de niñas escolares, estrechamente vinculado a algún tipo de disfunción vesical y en el que el daño renal es prevenible a través del tratamiento precoz de la ITU), y una segunda forma, más típica de neonatos o lactantes varones, que suele asociar RVU grados IV-V, riñones uniformemente pequeños y lesiones parenquimatosas no progresivas, pero tampoco prevenibles, por ser de carácter congénito. En definitiva, el actual escepticismo sobre el RVU, junto a la emergencia de nuevas técnicas diagnósticas menos invasivas, están revolucionando los esquemas clásicos de estudio en las ITU pediátricas, que se abordan en el capítulo correspondiente.

## COMPLICACIONES

La NR se asocia a medio y largo plazo con complicaciones tales como: hipertensión arterial (HTA), deterioro progresivo de la función renal y problemas durante el embarazo.

Estas complicaciones se relacionan, en general, con la presencia de cicatrices renales severas y/o bilaterales. La persistencia del RVU no parece ser un factor de riesgo para su presentación, a excepción de los episodios de ITU parenquimatosas durante el embarazo en mujeres con antecedentes de episodios previos.

### **Nefropatía por reflujo e hipertensión arterial**

Es reconocida una estrecha relación entre NR e HTA, especialmente entre los niños

que tienen una NR severa y/o bilateral, aunque no puede excluirse en presencia de cicatrices leves y/o unilaterales.

Se estima que la prevalencia de HTA en niños con NR es del 10% aunque este porcentaje puede oscilar, dependiendo de los diferentes estudios, entre el 0% y el 38%. Estas variaciones pueden ser debidas a ciertas características de los pacientes estudiados (tipo de NR, congénita o adquirida, y grado de severidad o extensión de las cicatrices renales) y/o condicionadas por diferencias en el tiempo de seguimiento de los mismos.

El hallazgo frecuente de niveles elevados de actividad de renina plasmática (ARP), así como la ausencia del descenso de estos niveles con la edad, como ocurre en los sujetos normales, ha llevado a implicar al eje renina-angiotensina en la génesis de la HTA y a utilizar la determinación de ARP como un marcador pronóstico. Sin embargo, esta relación no está todavía bien esclarecida y, ni la nefrectomía garantiza siempre la normalización de los valores de presión arterial, ni se ha podido encontrar una correlación significativa entre estos valores y los niveles de ARP.

Estudios transversales realizados en niños con NR y normotensos, con el fin de valorar si los datos obtenidos mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) pueden predecir el desarrollo de HTA, han puesto de manifiesto cambios en diferentes parámetros, aunque todavía serán necesarios estudios longitudinales que permitan evaluar la utilidad de la realización de MAPA como factor pronóstico para el desarrollo de HTA.

Por tanto, dado que actualmente no disponemos de ningún marcador para predecir qué niños con NR presentarán HTA, es recomendable realizar controles clínicos pe-

riódicos con determinación de los valores de presión arterial cada 6 meses en aquellos con NR severa y/o bilateral y anualmente si la NR es leve y/o unilateral.

### **Nefropatía por reflujo y deterioro de la función renal**

El riesgo de daño renal y de deterioro de la función renal es mayor en la NR bilateral y severa, riesgo que se ve incrementado en presencia de HTA.

Los cambios ocurridos a lo largo de los últimos años en el concepto de NR (congénita/adquirida), así como las diferencias en las categorías diagnósticas establecidas en los registros de los diferentes países, dificultan el conocimiento de la verdadera prevalencia de la NR como causa de insuficiencia renal crónica (IRC) y de insuficiencia renal terminal (IRT).

En relación a la IRC, el registro italiano, durante el periodo 1990-2000, refiere que el RVU (incluyendo el asociado a otras patologías urológicas, pero sin incluir la NR congénita) representa el 25,7 % de los pacientes menores de 20 años con IRC (aclaramiento de creatinina  $< 70$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>).

En relación a la IRT, la NR es la causa de entrada en programas de diálisis-trasplante en el 20- 25% de los menores de 15 años de acuerdo con los datos de la EDTA, mientras que en USA lo es para el 2% de los niños. En España, según los datos del Registro Español de Insuficiencia renal Crónica (REPIR), en el año 2005 entraron en programa de diálisis trasplante 50 niños de los cuales en 3 (6%) la causa fue una NR sin obstrucción y en 8 (16%) una hipoplasia renal congénita.

Por otra parte, los resultados de un estudio Australiano, que analiza la incidencia de

NR como causa de IRT a lo largo de los años 1971-1998, ponen de manifiesto que la política activa de tratamiento de la ITU y del RVU no ha ido acompañada de una importante reducción en la incidencia de IRT atribuida a la NR, lo que parece sugerir que es la NR congénita más que la NR adquirida la principal causa de entrada en los programas de diálisis-trasplante.

Para la detección de daño renal el marcador más comúnmente utilizado es la determinación de microalbuminuria. Su presencia es considerada como la manifestación clínica más precoz de la hipertrofia glomerular y de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal detectadas en niños con NR. Algunos autores sugieren también que la determinación urinaria de 1 microglobulina puede ser un buen marcador para predecir un descenso progresivo de la función renal.

La progresión del daño renal depende de la severidad de las lesiones al diagnóstico y parece ser independiente de la precocidad del mismo y del tratamiento instaurado.

Actualmente es difícil predecir la evolución de la función renal en niños diagnosticados de NR pero, de acuerdo con algunos estudios, en los lactantes menores de un año, los valores de creatinina plasmática superiores a 0,6 mg/dl al diagnóstico son el factor pronóstico más significativo de evolución a IRC. En los niños con IRC ya establecida, el aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/minuto/1,73m<sup>2</sup> y el cociente proteinuria/creatinina urinaria mayor de 0,8 se consideran marcadores de riesgo para la progresión a IRT.

### **Nefropatía por reflujo y complicaciones durante el embarazo.**

El embarazo en las mujeres con NR se ha relacionado, con mayor frecuencia que en la

población general, con el desarrollo de complicaciones maternas y fetales. Entre las primeras se encuentran: pielonefritis aguda, HTA, eclampsia y deterioro de la función renal. Entre las complicaciones fetales: aborto, muerte fetal, parto prematuro, recién nacido de bajo peso y éxitus durante el periodo perinatal.

La ITU es responsable de una significativa morbilidad en las mujeres embarazadas con NR, especialmente en aquellas con antecedentes previos de ITU recurrentes. Los antecedentes de episodios previos de pielonefritis y la persistencia de RVU parecen incrementar el riesgo de ITU de vías altas durante el embarazo. Por lo tanto las gestantes con NR deben de ser estrechamente vigiladas en la búsqueda de ITU. No obstante, estos episodios de ITU no parecen guardar relación con otras complicaciones maternas ni con la morbimortalidad fetal.

La HTA y la preeclampsia son otras de las complicaciones frecuentes durante el embarazo en estas mujeres, especialmente en aquellas con cicatrices bilaterales y con deterioro de la función renal.

El deterioro de la función renal al inicio de la gestación con valores de creatinina plasmática  $> 0,11$  mmol/l constituye un factor de riesgo elevado para la progresión del deterioro de la función renal tanto durante el embarazo como después del parto.

Los factores maternos de mayor riesgo para la presencia de complicaciones fetales son la HTA y el deterioro de la función renal al inicio de la gestación.

Todos estos datos llevan a recomendar que las mujeres con NR procedan a planificar su embarazo antes de que se inicie el deterioro de la función renal y que éste sea controlado conjuntamente por obstetras y nefrólo-

gos con un estricto seguimiento de los valores tensionales, lo que proporcionará una mejor evolución materna y fetal.

## SEGUIMIENTO DE LA NEFROPATÍA POR REFLUJO

El objetivo del seguimiento es detectar precozmente las complicaciones con el fin de evitar o enlentecer la progresión del daño renal.

El seguimiento debe realizarse a todos los portadores de NR, independientemente de la recurrencia de ITU y de la persistencia o no del RVU y, tanto durante la edad pediátrica como a lo largo de su vida adulta, con especial atención durante el periodo puberal y, en las mujeres, durante su periodo de actividad sexual y en los embarazos.

### Medidas generales

- Controles periódicos de presión arterial cada 6 meses en pacientes con NR severa y/o bilateral y anualmente si la NR es leve y/o unilateral.
- Determinación urinaria de microalbuminuria e índice urinario albúmina/ creatinina con la misma periodicidad.
- Control personalizado de los episodios de ITU.
- Control personalizado de los valores de creatinina plasmática.

### Medidas específicas

- Tratamiento de la insuficiencia renal
- Tratamiento de la HTA
- Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IE-CAS) para el control de la proteinuria,



teniendo en cuenta que su utilización está contraindicada durante la gestación y por lo tanto deben de ser usados con especial cuidado en mujeres con vida sexual activa.

- Control del embarazo, que debe de ser planificado y durante el cual debe realizarse una estrecha vigilancia de la bacteriuria, función renal y presión arterial. En caso de HTA y/o alteración de la función renal, el seguimiento correrá a cargo de forma conjunta por obstetras y nefrólogos.

## BIBLIOGRAFÍA

Ardissino G, Avolio L, Dacco V et al. Long-Term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol* 2004; 172:305-310

Bhatnagar V, Mitra DK, Agarwala S et al. The role of DMSA scans in evaluation of the correlation between urinary tract infection, vesicoureteric reflux, and renal scarring. *Pediatr Surg Int* 2002;18:128-34.

Cacione P, Villa M, Capozza N et al. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BMJ International* 2004; 93:1309-1312

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;168:1708-10

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;105:1236-41.

El-Khatib M, Packham DK, Becker GJ, Kincaid-Smith P. Pregnancy-related complications in women with reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 41:50-54

Fernández JM, Málaga S. ¿Es posible cambiar el paradigma reflujo-céntrico? *Rev Pediatr Aten Primaria* 2007;9 supl 1:S48-58.

Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:385-8

Goonasekera CD, Dillon MJ. Hypertension in reflux nephropathy. *BJU International* 1996 ;183 (Suppl 3):1-12.

Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barrat TM, Dillon MJ. 15 year follow-up of rennin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet* 1996; 347:640-643

Jimenez Hereza JM, Heras Gironella M, Loris Pablo C et al. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en un grupo de niños con nefropatía por reflujo de diferente grado. *An Esp Pediatr* 1998; 49:461-466

Jungers P, Hovillier P, Chauveau D et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy *Kidney Intern* 1996; 50:593-599

Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Orikasa S. Followup study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1997; 157 :975-979

Lama G, Tedesco MA, Graziano I et al. Reflux nephropathy and hipertensión: correlation with the progresión of renal damage. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:241-245

Mackenzie JM. A review of renal scarring in children. *Nucl Med Commun* 1996; 17:176-90

Martinel J, Jodal ULF, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *Br Med J* 1990; 300:840-844

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children. URL disponible en <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=374382>.

Navarro M, Espinosa L, Fernández C. Nefropatía cicatricial. En García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Nefrología Pediátrica, 2º Ed. Grupo Aula Médica S.L. Madrid 2006, pp. 535-543.

Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S, Panel de Expertos y Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso "Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia". *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:517-25

Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 164, 479-82.

Rushton Jr HG. Vesicoureteral reflux and scarring. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004; pp. 1027-48.

Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:937-947

Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000;136:30-34.