

Características clínicas y evolución del reflujo vesicoureteral en la infancia

Clinical characteristics and outcome of childhood vesicoureteral reflux

Dra. Eda D. Kurt-Sukur^a, Dra. Zeynep B. Özçakar^a, Dra. Pınar Haznedar-Karakaya^b,
Dra. Songül Yılmaz^a, Dr. Atilla H. Elhan^c, Dra. Nilgün Çakar^a y
Dra. Fatoş Yalçınkaya^a

RESUMEN

Introducción. El objetivo fue evaluar las características clínicas y la evolución del reflujo vesicoureteral (RVU) según el sexo y grado de RVU.

Población y métodos. Se incluyeron pacientes con RVU vistos durante el seguimiento de rutina entre enero de 2014 y enero de 2015. Se registraron las características demográficas, la evolución, los laboratorios y las imágenes.

Resultados. Se seleccionó a 220 pacientes, cuya media de edad del diagnóstico era $3,17 \pm 3,08$ años; en ese momento, los varones eran menores que las niñas ($2,00 \pm 2,59$ vs. $3,81 \pm 3,15$, $p < 0,001$). La infección urinaria fue la presentación más frecuente, seguida de hidronefrosis prenatal (HNP). El 22 % de los pacientes tuvo reflujo de grado 1-2; el 51 %, de grado 3; y el 27 %, de grado 4-5. En el reflujo de grado 4-5, las ecografías y gammagrafías con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con ^{99m}Tc presentaron más anomalías, y se realizaron más cirugías ($p < 0,001$). En los varones, fueron más comunes el reflujo de grado 4-5 (43,6 % vs. 18,3 %) y las anomalías ecográficas (77 % vs. 54 %) y en la DMSA (77 % vs. 59 %) ($p < 0,05$). En las niñas, hubo mayores tasas de infección urinaria, disfunción de las vías urinarias inferiores y resolución espontánea ($p < 0,05$).

Conclusiones. A pesar de la menor edad al momento del diagnóstico, la resolución espontánea fue menor en los varones, y estos presentaron HNP, reflujo grave y anomalías radiológicas más frecuentemente.

Palabras clave: niños, sexo, reflujo vesicoureteral, grado.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e16>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e16>

- a. Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Pediatría, División de Nefrología.
- b. Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Pediatría.
- c. Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Bioestadística.
Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Eda D. Kurt-Şükür:
didemsukur@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-2-2019
Aceptado: 14-8-2019

Cómo citar: Kurt-Sukur ED, Özçakar ZB, Haznedar-Karakaya P, Yılmaz S, et al. Características clínicas y evolución del reflujo vesicoureteral en la infancia. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):e16-e21.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) es un defecto congénito de la unión ureterovesical que produce el pasaje retrógrado de la orina desde la vejiga hacia el uréter y los riñones. Es una afección frecuente en la niñez; sin embargo, dado que no es posible realizar una detección poblacional a gran escala mediante una cistouretrografía miccional (CUM), se desconoce la prevalencia exacta de esta enfermedad. Se informó que afecta al 1 % de los niños sanos.¹ Venhola y cols. reportaron una prevalencia del 28 % al 36 % en los niños sometidos a una CUM por sospecha de infección urinaria.²

Posteriormente, el mismo grupo publicó una prevalencia del 35 % al 40 %. En un estudio reciente, llevado a cabo en nuestro centro, se observó una prevalencia del 30,3 % en los niños estudiados después de una primera infección urinaria febril. Los estudios sobre el RVU aportaron datos heterogéneos sobre la presentación clínica y la evolución del RVU en los niños. El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar las posibles diferencias entre los sexos y los distintos grados de RVU en los pacientes.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en niños con diagnóstico de RVU vistos durante el seguimiento de rutina en el hospital de niños de Ankara Üniversitesi entre enero de 2014 y enero de 2015. Los criterios de inclusión fueron edad menor a 16 años al momento del diagnóstico,

confirmación radiológica de RVU mediante CUM y seguimiento mínimo de 6 meses. Se excluyó a los pacientes con nefropatía crónica y trasplante renal. Los datos de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas. Se registraron los datos demográficos (edad, sexo, hallazgos prenatales), la evolución clínica (período de seguimiento, cantidad de infecciones urinarias, disfunción de las vías urinarias inferiores [DVUI], resolución espontánea/cirugía), los análisis de laboratorio (urocultivo) y los estudios de diagnóstico por imagen (ecografía, gammagrafía, CUM). Se diagnosticó hidronefrosis prenatal (HNP) mediante ecografía cuando el diámetro anteroposterior de la pelvis renal era de ≥ 4 mm en el segundo trimestre del embarazo y de ≥ 7 mm en el tercero.⁵ Además, la hidronefrosis se clasificó según el sistema de la Sociedad de Urología Fetal como grado 1: dilatación leve de la pelvis renal, grado 2: dilatación de la pelvis renal con dilatación de algunos cálices, grado 3: dilatación de casi todos los cálices y grado 4: adelgazamiento del parénquima.⁶ Durante el seguimiento de los pacientes, se consideraron el cambio en el grado de hidronefrosis/hidroureteronefrosis y la disminución del tamaño renal mediante ecografías prenatales seriadas. El engrosamiento de la pelvis renal o de las paredes de los uréteres y la dilatación de los uréteres se consideraron características del RVU en la ecografía. El diagnóstico de RVU se confirmó mediante demostración del reflujo de orina hacia las vías urinarias superiores mediante CUM convencional. El RVU se categorizó según la clasificación del Grupo Internacional de Estudio del Reflujo en leve (grado 1-2), moderado (grado 3) o grave (grado 4-5).⁷ Se obtuvieron urocultivos durante el examen de rutina o cuando el paciente presentaba fiebre o síntomas urinarios. Se diagnosticó infección urinaria en caso de $\geq 100\ 000$ unidades formadoras de colonias (UFC) de un solo microorganismo/ml de orina recolectada mediante el método de orina limpia o $\geq 10\ 000$ UFC/ml de orina obtenida mediante sondaje vesical en niños con fiebre (≥ 38 °C) o síntomas. Se definió nefroesclerosis en la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con ^{99m}Tc como una disminución de la captación con pérdida de los contornos o adelgazamiento cortical con distorsión del volumen parenquimatoso. Se investigó la disfunción de las vías urinarias inferiores (DVUI) en los niños mayores de 4 años y se definió según los antecedentes clínicos (incontinencia

diurna, tenesmo vesical, polaquiuria, etc.). La resolución del reflujo se confirmó mediante una CUM de control después de, al menos, un año de seguimiento. A los pacientes con infección urinaria recurrente aunque recibieran profilaxis antibiótica se los sometió a una cirugía. Se dividió a los pacientes en grupos según el sexo y grado de reflujo. Se obtuvo la aprobación ética del Consejo Institucional de Ética de la Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi.

Los resultados se describieron como media \pm desviación estándar o como proporción, según correspondiera. Se usó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para la evaluación de las variables categóricas, según correspondiera. Las variables continuas sin distribución normal se compararon entre dos grupos con la prueba de la U de Mann-Whitney. Las diferencias en las

TABLA 1. Características demográficas y clínicas iniciales de los 220 pacientes

Parámetro	Media \pm DE/n (%)
Edad	
Edad al diagnóstico de RVU (años)	3,17 \pm 3,08
Período de seguimiento (años)	5,07 \pm 3,31
Sexo	
Femenino	142 (64,5)
Masculino	78 (35,5)
Causa del diagnóstico de RVU	
Infección urinaria	161 (73,2)
HNP	25 (11,4)
Disfunción miccional	20 (9)
Otra	14 (6,4)
Ecografía, primera	
Normal	84 (38)
Dilatación pielocalicial	82 (37,3)
Atrofia/hipoplasia renal	21 (9,5)
Irregularidad vesical	11 (5)
Otra	22 (10)
Gammagrafía con DMSA, 202 pacientes	
Normal	70 (34,7)
Actividad heterogénea	74 (36,6)
Irregularidad de los bordes	35 (17,3)
Disminución del tamaño renal	23 (11,4)
Grado de RVU	
I-II	48 (21,8)
III	112 (50,9)
IV-V	60 (27,3)
Evolución del RVU	
Resolución espontánea	57 (26)
Resolución con cirugía	96 (43,6)
No resuelto	67 (30,4)
Infección urinaria (al menos una durante el seguimiento)	200 (90,9)

HNP: hidronefrosis prenatal,
DMSA: ácido dimercaptosuccínico,
RVU: reflujo vesicoureteral.

variables continuas sin distribución normal entre tres grupos se evaluaron con el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

RESULTADOS

Se seleccionó a 220 pacientes con RVU. La media de edad al momento del estudio fue de $9,07 \pm 4,52$ años y la proporción entre mujeres y varones fue de 1,82. Se realizó una ecografía a todos los pacientes y una gammagrafía con DMSA marcado con ^{99m}Tc en 202 pacientes. Se realizó el seguimiento de 171 pacientes (77 %) durante tres o más años, mientras que, en 21 pacientes, fue de menos de dos años. A 104 pacientes (47,2 %) se los sometió a cirugía; en 66 pacientes, se aplicó una inyección suburetérica; en 31, se realizó una ureteroneocistostomía; en 6, una nefrectomía; y en 1, resección de las válvulas uretrales posteriores. En todos los pacientes, se hizo al menos una CUM de control.

En 62 pacientes (28 %), se observaron anomalías urinarias congénitas concurrentes. En la *Tabla 1*, se describen los datos demográficos de la población del estudio.

En la *Tabla 2*, se muestra una comparación de los pacientes por sexo. La duración media del seguimiento fue similar en ambos sexos (~5 años). A 42 pacientes masculinos (53,8 %) se los diagnosticó antes del año de edad; el varón más grande al momento del diagnóstico tenía 10 años. Entre las mujeres, a 108 (76 %) se las diagnosticó a la edad de 1 año o más. En los varones, la HNP fue significativamente más frecuente y el grado de reflujo fue mayor. La cantidad de episodios de pielonefritis aguda (PNA) e infección de las vías urinarias inferiores fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los varones: $2,86 \pm 2,5$ frente a $1,69 \pm 1,91$ en el caso de PNA y $2,21 \pm 3,19$ frente a $0,97 \pm 2,22$ en el caso de infección urinaria de las vías urinarias inferiores ($p < 0,001$). Se aislaron

TABLA 2. Características de los pacientes según el sexo

	Femenino n = 142 (%)	Masculino n = 78 (%)	Valor p
Edad al momento del diagnóstico (media \pm DE)	3,8 \pm 3,15	2,00 \pm 2,59	< 0,001
Causa del diagnóstico de RVU, n (%)			
Infección urinaria	115 (81)	46 (59)	< 0,001
HNP	5 (3,5)	20 (25,6)	
Disfunción miccional	16 (11,3)	4 (5,1)	
Otra	6 (4,2)	8 (10,3)	
Grado de RVU, n (%)			
I-II	37 (26,1)	11 (14,1)	< 0,001
III	79 (55,6)	33 (42,3)	
IV-V	26 (18,3)	34 (43,6)	
Ecografía, n (%)			
Normal	66 (46,5)	18 (23,1)	0,001
Anormal	76 (53,5)	60 (76,9)	
Gammagrafía con DMSA, n = 202 (%)			
Normal	54 (40,6)	16 (23,2)	0,014
Anormal	79 (59,4)	53 (76,8)	
Disfunción miccional, n: 135 (%)			
Presente	77 (72,6)	12 (41,4)	0,002
No presente	29 (27,4)	17 (58,6)	
Evolución del RVU, n (%)			
Resuelto	107 (75,4)	46 (59)	0,012
• Resolución espontánea	44 (31,1)	13 (16,7)	0,012
• Resolución con cirugía	63 (44,3)	33 (42,3)	
No resuelto	35 (24,6)	32 (41)	

HNP: hidronefrosis prenatal, DMSA: ácido dimercaptosuccínico, RVU: reflujo vesicoureteral.

uropatógenos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) más frecuentemente en las mujeres que en los varones: el 26,2 % frente al 14,1 % ($p = 0,038$).

Cuando se agrupa por el grado de reflujo, se observó que cuanto menor era el paciente, más grave era el reflujo. Los varones tenían mayores grados de reflujo. La hidronefrosis prenatal como pista para el diagnóstico fue significativamente más común en los casos de reflujo grave en comparación con los demás grados. De manera similar, los hallazgos radiológicos anómalos fueron más frecuentes en los pacientes con reflujo grave, quienes se sometieron a cirugía con mayor frecuencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de reflujo al considerar la cantidad de episodios de PNA o de infección de las vías urinarias inferiores ($p > 0,05$). En la *Tabla 3*, se resumen las características de los pacientes según el grado de reflujo.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, se investigaron los hallazgos clínicos y la evolución de los pacientes con RVU (el 80 % con reflujo de alto grado). Se observaron diferencias significativas entre los varones y las mujeres en cuanto a la presentación, el grado de reflujo, los hallazgos

radiológicos y la evolución de los pacientes. El grado de reflujo fue también un determinante importante de la presentación y evolución de estos pacientes.

La infección urinaria fue la principal causa de diagnóstico (73 %) en nuestro estudio, lo que coincidió con la bibliografía. La hidronefrosis prenatal fue la segunda causa, seguida por la DVUI. Se sabe que las niñas con RVU en general tienen infección urinaria, mientras que los lactantes masculinos suelen recibir el diagnóstico durante el estudio de anomalías urinarias congénitas.⁸ De manera similar, en nuestro estudio, a los varones se los diagnosticó a una edad más temprana, y la HNP fue más frecuente entre ellos. Asimismo, estos tuvieron grados más altos de reflujo y mayor cantidad de hallazgos radiológicos anómalos. Al considerar el desenlace en los varones, el porcentaje de pacientes sin resolución fue significativamente mayor en comparación con las mujeres: el 41 % frente al 25 %, respectivamente ($p < 0,05$). Silva y cols., mostraron que los niños tenían más reflujo grave y mayor prevalencia de daño renal; sin embargo, también observaron que el desenlace clínico en ambos sexos fue similar.⁹ Nakai y cols., informaron lesiones en el parénquima renal más frecuentes en los lactantes masculinos con RVU primario.¹⁰ La edad relativamente joven de

Tabla 3. Comparación de las características clínicas según el grado de reflujo

	Grado I-II n = 48 (%)	Grado III n = 112 (%)	Grado IV-V n = 60 (%)	Valor p
Edad al momento del diagnóstico, años (media ± DE)	3,42 ± 3,16	3,43 ± 3,06	2,48 ± 3,02	0,010
Período de seguimiento, años (media ± DE)	4,72 ± 3,10	5,12 ± 3,26	5,26 ± 3,59	0,796
Sexo				
Femenino	37 (77,1)	79 (70,5)	26 (43,3)	< 0,001
Masculino	11 (22,9)	33 (29,5)	34 (56,7)	
Causa del diagnóstico de RVU				
Infección urinaria	41 (85,4)	85 (75,9)	35 (58,3)	0,001
HNP	1 (2,1)	8 (7,1)	16 (26,7)	
Disfunción miccional	2 (4,2)	13 (11,6)	5 (8,3)	
Otra	4 (8,3)	6 (5,4)	4 (6,7)	
Ecografía				
Normal	24 (50)	52 (46,4)	8 (13,3)	< 0,001
Anormal	24 (50)	60 (53,6)	52 (86,7)	
Gammagrafía con DMSA, n = 202				
Normal	20 (46,5)	43 (41,7)	7 (12,5)	< 0,001
Anormal	23 (53,5)	60 (58,3)	49 (87,5)	
Evolución del RVU				
Resolución espontánea	18 (37,5)	35 (31,3)	4 (6,7)	< 0,001
Resolución con cirugía	7 (14,5)	50 (44,6)	39 (65)	
No resuelto	23 (48)	27 (24,1)	17 (28,3)	

HNP: hidronefrosis prenatal, DMSA: ácido dimercaptosuccínico, RVU: reflujo vesicoureteral.

este grupo de lactantes, junto con el diagnóstico prenatal de reflujo estéril, refuerza la idea de que el RVU es una enfermedad del desarrollo del aparato genitourinario y que no todo daño renal sería resultado de infecciones urinarias recurrentes. Se sabe que existe una relación sólida entre el RVU y la DVUI. Se ha especulado que el RVU podría ser secundario a la DVUI en algunos pacientes.¹¹ El ensayo sueco sobre reflujo demostró que, en los pacientes con reflujo de grado 3 y 4, se presentó infección urinaria recurrente en el 33 % de los niños con DVUI y en el 20 % de aquellos sin DVUI.¹² En nuestro estudio, la infección urinaria y la DVUI fueron significativamente más frecuentes en las niñas.

La mayoría de nuestros pacientes tenía reflujo de grado moderado a grave; el 27,3 % de ellos, RVU de grado 4-5. De manera similar, Hanula y cols. informaron que aproximadamente el 20 % de 2036 niños tenía reflujo de grado alto.³ En nuestro estudio, el grupo de grado 4-5 incluía principalmente varones con anomalías más frecuentes en la ecografía y la gammagrafía con DMSA, y se los sometió más comúnmente a cirugía. Recibieron el diagnóstico principalmente después de una infección urinaria, pero se halló HNP en casi un tercio de este grupo con reflujo de alto grado que representaba menos del 10 % de los grados 1-3, lo que coincide con la bibliografía.^{9,10}

A pesar de que la mayoría de los estudios prospectivos sobre RVU son pequeños, los análisis indican que el pronóstico suele ser bueno. Smellie y cols., informaron, tras 10 años de seguimiento, que el 52 % de los pacientes había logrado la resolución del reflujo.¹³ En nuestro estudio, el 26 % de los pacientes tuvo resolución espontánea, y esto podría atribuirse a nuestro período de seguimiento relativamente breve. La media del seguimiento en este estudio fue de aproximadamente 5 años, y más de tres cuartos de los pacientes recibieron seguimiento por tres o más años. Cannon y cols. informaron que el sexo masculino, la edad menor a 1 año al momento del diagnóstico y RVU de bajo grado al momento de la presentación eran predictores de la resolución espontánea.¹⁴ Sin embargo, en nuestro estudio, se demostró que la resolución espontánea en los varones fue significativamente menor y que eran más pequeños y tenían reflujo más grave en comparación con las niñas.

La ecografía y la gammagrafía con DMSA fueron las modalidades de diagnóstico por imágenes más comunes para evaluar a los pacientes con RVU. En nuestro estudio, se realizó

una ecografía en todos los pacientes, la cual fue normal en el 38 % de los casos de RVU de cualquier grado. Las gammagrafías con DMSA fueron normales en el 35,3 % de los pacientes. Como se preveía, las anomalías ecográficas fueron más frecuentes en los grados más altos de reflujo. Es llamativo que, si se agrupan por sexo, los hallazgos ecográficos patológicos fueron más frecuentes en los niños que en las niñas (77 % frente a 54 %, $p < 0,001$). Se observaron hallazgos similares en cuanto a la gammagrafía con DMSA. Con esta última, los resultados anómalos fueron significativamente más comunes en los varones ($p = 0,014$) y en los casos de reflujo grave ($p < 0,001$). Considerando los grados más altos de reflujo en los varones y su menor edad en nuestro estudio, este hallazgo puede deberse a la hipótesis de que el daño del parénquima renal podría ser el resultado de la malformación congénita más que del RVU.¹⁵

La CUM es la técnica diagnóstica de referencia para el diagnóstico del RVU. Para descartar la necesidad de sondaje o de exposición a la radiación, también pueden usarse ecografías o gammagrafías con DMSA. Siempre hubo un debate sobre el orden de las técnicas radiológicas que deben usarse para evaluar el RVU. El enfoque urológico sugiere usar una CUM en todos los niños menores de 2 años después de la primera PNA confirmada.¹⁶ Desde un punto de vista nefrológico, un estudio reciente demostró el valor significativo de la gammagrafía con DMSA como primer paso.¹⁷ En una revisión sistemática, Shaikh y cols. informaron que ni la ecografía ni la gammagrafía con DMSA eran lo suficientemente precisas para detectar el RVU en los niños.¹⁸ En general, la ecografía se considera una prueba deficiente a la hora de detectar anomalías del aparato genitourinario y se la utiliza como un método complementario junto con la CUM y la gammagrafía con DMSA. Se ha demostrado que la sensibilidad de la ecografía con respecto a las anomalías observadas en la CUM varía entre el 5 % (especificidad: 97 %) y el 28 % (especificidad: 77 %).¹⁹ En un metanálisis de 13 estudios diferentes, se observó que la sensibilidad de la gammagrafía con DMSA era del 60,8 % y que la especificidad era del 53,7 %.²⁰ En nuestro estudio, incluimos a los pacientes en los que se diagnosticó RVU mediante CUM y se observó que la sensibilidad de la ecografía y la gammagrafía con DMSA era del 6 % y el 65 %, respectivamente.

El pequeño tamaño de la muestra, la naturaleza retrospectiva del estudio y el período

de seguimiento relativamente breve fueron las mayores limitaciones de este estudio.

CONCLUSIONES

En los pacientes con reflujo grave, la HNP y el sexo masculino fueron significativamente más frecuentes, y se cree que la mayor cantidad de anomalías radiológicas representa una huella del inicio del RVU en el período intrauterino. Los varones tuvieron grados más altos de RVU, una menor tasa de resolución espontánea e HNP más frecuentemente. La detección prenatal y la evaluación pediátrica atenta, en especial en los lactantes de sexo masculino, permitirían un diagnóstico y una intervención de manera temprana en los pacientes con RVU. ■

REFERENCIAS

1. Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2012; 366(13):1218-26.
2. Venhola M, Hanula A, Huttunen NP, Renko M, et al. Occurrence of reflujo vesicoureteral in children. *Acta Paediatr* 2010; 99(12):1875-8.
3. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(8):1463-9.
4. Yilmaz S, Özçakar ZB, Kurt-Sükür ED, Bulum B, et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring risk in children after the first febrile urinary tract infection. *Nephron*. 2016; 132(3):175-80.
5. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010; 6(3):212-31.
6. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993; 23(6):478-80.
7. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*. 1981; 67(3):392-400.
8. Marchini GS, Onal B, Guo CY, Rowe CK, et al. Genome gender diversity in affected sib-pairs with familial vesico-ureteric reflux identified by single nucleotide polymorphism linkage analysis. *BJU Int*. 2012; 109(11):1709-14.
9. Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Cardoso LS, et al. Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(4):510-6.
10. Nakai H, Kakizaki H, Konda R, Hayashi Y, et al. Clinical characteristics of primary vesico-ureteral reflux in infants: multicenter retrospective study in Japan. *J Urol*. 2003; 169(1):309-12.
11. Lee H, Lee YS, Im YJ, Han SW. Vesicoureteral reflux and bladder dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2012; 1(3):153-9.
12. Sillén U, Brandström P, Jodal U, Holmdahl G, et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol*. 2010; 184(1):298-304.
13. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Möbius TT, et al. Outcome at 10 years of severe vesicoureteral reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr*. 2001; 139(5):656-63.
14. Cannon GM Jr, Arahna AA, Graham DA, Passerotti CC, et al. Improvement in vesicoureteral reflux grade on serial imaging predicts resolution. *J Urol*. 2010; 183(2):709-13.
15. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(5):847-62.
16. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebcke P, Kočvara R, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012; 62(3):534-42.
17. Jang KM, Lim MH, Park YH, Kim S. Clinical efficacy of a top-down approach for children with a first febrile urinary tract infection. *Child Kidney Dis*. 2017; 21(2):114-20.
18. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7:CD010657.
19. 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.
20. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, et al. Acute Tc 99 m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128(1):169-79.