



ORIGINAL

Cicatrices renales en menores de 36 meses ingresados por pielonefritis aguda



Begoña Rodríguez Azor^a, José Miguel Ramos Fernández^{b,c,*}, Sonia Sánchez Cárdenas^a, Ana Cordon Martínez^b, Begoña Carazo Gallego^e, David Moreno-Pérez^{c,d,e} y Antonio Urda Cardona^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Sección de Lactantes, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga

^c Grupo de Investigación IBIMA, Málaga, España

^d Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Sección de Infectología, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario Materno-Infantil, Málaga, España

Recibido el 22 de diciembre de 2015; aceptado el 1 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cicatriz renal;
Pielonefritis;
Cistourografía miccional seriada;
Gammagrafía DMSA

Resumen

Introducción: Una de las causas más frecuentes de infección bacteriana grave en lactantes es la pielonefritis aguda (PNFA), cuya secuela más prevalente a largo plazo es la instauración de cicatrices renales.

Objetivos: Revisar la incidencia de cicatrices renales a los 6 meses de un episodio de PNFA en niños menores de 36 meses y su relación con la clínica, las pruebas de imagen y la bacteriología.

Método: Estudio retrospectivo de pacientes de uno a 36 meses previamente sanos ingresados por un primer episodio de PNFA, con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se recogieron las variables demográficas junto con bacteriología, ecografía, cistourografía miccional seriada, recidivas y gammagrafía-DMSA.

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes, 60% varones, la mayoría febriles al ingreso (92%), debido a *E. coli* (74,6%). Existía antecedente de alteración ecográfica prenatal solo en el 15,4%. La ecografía detectó dilatación de la vía urinaria en el 22,1%. En 70 pacientes se indicó cistourografía miccional seriada: 54,3% sin anomalías, 12,8% con reflujo vesicoureteral (RVU) grado I-III y 32,9% con RVU IV-V. Seis pacientes presentaban RVU IV-V con ecografías normales. La adherencia a la gammagrafía DMSA a los 6 meses fue solo del 61% de los indicados. De los efectuados (60 casos), en un 44,3% se hallaron cicatrices renales, relacionadas significativamente con la recurrencia y el RVU IV-V, pero no con la bacteriología ni con la elevación de reactantes.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: dr.jmramos@gmail.com, josem.ramos.sspa@juntadeandalucia.es (J.M. Ramos Fernández).

Conclusiones: El 44% de las gammagrafías-DMSA de pacientes de uno a 36 meses hospitalizados por PNFA desarrolla cicatrices renales a los 6 meses. Estas se relacionaron con las recurrencias y el RVU grave, pero no con la bacteriología y los reactantes inflamatorios.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Renal scar;
Pyelonephritis;
Voiding
cystourethrography;
DMSA-scintigraphy

Renal scarring in children under 36 months hospitalised for acute pyelonephritis

Abstract

Introduction: Acute pyelonephritis (APN) is one of the most common causes of serious bacterial infection in infants. Renal scarring is the most prevalent long-term complication.

Objectives: To review the incidence of renal scarring within 6 months after an episode of APN in children under 36 months and its relationship with imaging studies, clinical settings, and bacteriology.

Method: A retrospective study of previously healthy patients aged one to 36 months, admitted for a first episode of APN, with a minimum follow-up of 6 months. Demographic and clinical variables were collected along with bacteriology, renal and bladder ultrasound scan, voiding cystourethrography, DMSA-scintigraphy, and re-infection events.

Results: A total of 125 patients were included in the study, of which 60% were male, the large majority (92%) febrile, and due to *E. coli* (74.6%). There was a history of prenatal ultrasound scan changes in 15.4%. Ultrasound scan found dilation of the urinary tract in 22.1%. Voiding cystourethrography was performed on 70 patients: 54.3% no abnormalities, 12.8% vesicoureteral reflux (VUR) grade I-III, and 32.9% IV-V grade VUR. Six patients had IV-V grade VUR with a normal ultrasound scan. Adherence to DMSA-scintigraphy at 6 months was only 61% of that indicated. Renal scarring was found in 44.3% of those in which it was performed (60 cases).

Conclusions: Almost half (44%) DMSA-scintigraphy in children aged one to 36 months hospitalised for APN show renal scarring at 6 months, which was found to be associated with the re-infection events and the IV-V grade VUR. There was no relationship between scarring and the bacteriology or the elevations of inflammatory biochemical markers.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El abordaje diagnóstico y terapéutico de la infección del tracto urinario (ITU) en niños es complejo, sobre todo en lactantes pequeños que pueden mostrar especial gravedad, con un elevado porcentaje de pacientes con secuelas en forma de cicatrices renales con repercusión variable a largo plazo. Las indicaciones de las pruebas de imagen han ido cambiando a lo largo de los últimos años según las diferentes guías clínicas publicadas¹⁻⁴. Los cambios fundamentales se han basado en revisiones sistemáticas de la literatura con base en la microbiología, la ecografía y la cistografía en relación con las secuelas y las recidivas a largo plazo. Existen diversas aproximaciones prácticas relativamente actuales que dan idea de las dificultades a la hora de alcanzar acuerdos en la toma de decisiones sobre la ITU durante la infección aguda y tras el tratamiento, para evaluar la repercusión que ha tenido sobre la función renal, para reconocer la presencia de enfermedad de base y para la prevención de posibles recurrencias²⁻⁵. No son muchos los estudios sobre el tema^{6,7} y, menos aun, en nuestro medio⁸. Nuestro trabajo estudia la evolución en menores de 36 meses ingresados por ITU grave, revisando la presencia de cicatrices renales en

relación con la clínica, los antecedentes y las pruebas de imagen.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo donde se revisaron las historias clínicas de pacientes menores de 36 meses ingresados en un hospital de tercer nivel que cumplieran criterios de primer episodio de infección de vías urinarias altas: probable pielonefritis aguda (PNFA), definida como la presencia de leucocituria y crecimiento de uropatógenos en orina recogida mediante sondaje según criterios previamente establecidos^{4,9}, junto con fiebre y/o afectación del estado general y/o elevación de reactantes de fase aguda⁴ (proteína C reactiva > 20 mg/L y/o procalcitonina (PCT) > 0,5 ng/ml), con un seguimiento mínimo posterior de al menos 6 meses. El estudio abarcó el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014. La política antibiótica uniforme fue tratar con ampicilina y gentamicina a los menores de 3 meses y solo con gentamicina a los mayores de 3 meses hasta el antibiograma. Se consideraron criterios de exclusión: la ITU en el contexto de cirugía, infección nosocomial o sondaje vesical previo o concomitante y la ITU

Tabla 1 Resultados estadísticos descriptivos principales de los datos recogidos en el momento del ingreso hospitalario del primer episodio de infección del tracto urinario de vías altas

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (meses)	125	1	36	5,59	7,68
Fiebre (°C)	120	36,00	41,00	38,87	0,84
Días de evolución	117	0	14	1,53	2,42
Proteína C reactiva (mg/l)	121	20	358	98,85	82,35
Procalcitonina (ng/ml)	86	0,5	79	6,54	12,82
Creatinina plasmática (mg/dl)	87	0,10	1,70	0,42	0,22

como expresión de uropatía obstructiva demostrada o únicamente de cistitis. Fueron excluidos también los menores de 4 semanas de vida por considerarse la ITU en estos casos, como expresión de una infección potencialmente generalizada neonatal.

De cada uno de los pacientes, las variables recogidas fueron: edad, sexo, días de evolución, fiebre al ingreso, alteraciones nefrourológicas en la ecografía prenatal (cualquier dilatación de vías o malformación estructural), valores de reactantes de fase aguda: proteína C reactiva por inmunoanálisis turbidimétrico y PCT por enzimoanálisis con lectura fluorescente, creatinina al ingreso (método de Jaffé modificado; espectrofotometría bicromática 510, 600 nm), alteraciones en el análisis básico de orina, germen aislado en urocultivo por sondaje vesical, resultado del hemocultivo, ecografía urológica y cistouretrografía miccional seriada (CUMS) precoz durante el ingreso hospitalario, recurrencias de ITU en los 6 meses siguientes al ingreso y gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) al menos a los 6 meses de la resolución del primer episodio de PNFA.

Algunas variables numéricas fueron categorizadas para el estudio. La edad se dividió en 3 categorías: menores de 3 meses, 3-6 meses y mayores de 6 meses. La PCT se categorizó en <0,5 ng/ml, 0,5-1 ng/ml y >1 ng/ml. La proteína C reactiva se categorizó por cuartiles, la ecografía urológica comprendió 3 categorías: dilatación de vía, nefronía/abscesos y malformaciones complejas. La CUMS se dividió en 3 categorías: normal, reflujo 1 a 3 y reflujo 4 o 5. La bacteriología se dividió en 2 categorías: *Escherichia coli* (*E. coli*) y germen distinto de *E. coli*. Los días de evolución se dividieron en <1 día y >1 día.

Siguiendo las directrices generales vigentes durante el periodo de estudio^{1,3-5}, la CUMS se indicó en aquellos pacientes con sepsis clínica, germen distinto de *E. coli*, alteraciones ecográficas o hermanos con alteraciones de las vías urinarias. La gammagrafía-DMSA se indicó en los menores de 6 meses y en todos los casos con alteración ecográfica, germen distinto a *E. coli*, aspecto séptico, persistencia de la fiebre más de 48 h tras la antibioterapia, alteraciones de la micción, deshidratación y elevación de la creatinina a partir de los 6 meses de la infección. Se consideró alterado cualquier estudio con disminución cortical de la captación del trazador. Se dividió en 2 categorías: normal y alterado.

Los datos numéricos presentados se expresan en media y desviación estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentaje de frecuencia. Se estudió la relación entre variables cualitativas mediante la prueba de χ^2 con la presencia de lesiones en la gammagrafía-DMSA. Las asociaciones con una $p < 0,20$ fueron incluidas en un estudio

de regresión logística binomial para encontrar factores de riesgo independiente con la presencia de alteraciones en la gammagrafía-DMSA. El análisis de los resultados se efectuó con el paquete estadístico PSPP (GNU® General Public License by the Free Software Foundation).

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 125 pacientes sanos. En la [tabla 1](#) se recogen los datos de las variables cuantitativas de los pacientes. El 60% eran varones. El 52,8% eran menores de 3 meses, el 72,0%, menores de 6 meses, el 87%, menores de 12 meses. El 8% de los casos comenzaron sin fiebre. El 46,7% tenían menos de un día de evolución. En cuanto a las pruebas complementarias, el estudio de la tira reactiva mostró positividad (entendiendo por esta la obtención de 2 o más cruces) en el 84% de los casos para la esterasa leucocitaria, y en el 45% para los nitritos.

El aislamiento bacteriológico en 125 urocultivos fue *E. coli* (74,6%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (8,9%), *Enterococcus faecalis* (7,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (3,2%), *Proteus mirabilis* (1,6%), *Enterobacter cloacae* (1,6%) y otros. La positividad de los hemocultivos practicados (108) fue del 7,4%.

La ecografía detectó nefronía/absceso/malformaciones complejas en un 16,7% y algún tipo de dilatación de la vía urinaria en el 21,9%. En 70 pacientes se indicó estudio de CUMS, de los cuales el 54,3% no presentaban anormalidad, el 12,8% mostraban reflujo I-III, y el 32,9%, reflujo IV-V. Seis casos presentaban reflujo vesicoureteral (RVU) grado IV-V con ecografías normales, de los que 4 desarrollaron cicatrices renales. Tenían indicación de estudio con gammagrafía-DMSA el 80% de las PNFA, aunque solo fueron realizadas en el 61% de las indicaciones por falta de adhesión de los padres. De las efectuadas (60 casos), en el 44% se halló algún grado de cicatriz renal. Presentaron antecedentes de alguna alteración ecográfica prenatal de la vía urinaria el 13,4% de nuestra serie. La tasa de recurrencia recogida hasta los 6 meses de evolución fue del 15,2%.

El análisis de asociación de las alteraciones a los 6 meses en el estudio de gammagrafía-DMSA se muestra en la [tabla 2](#). Se halló una relación estadísticamente significativa con la presencia de alteraciones ecográficas prenatales, germen distinto a *E. coli*, la ecografía al diagnóstico y la ITU recurrente. No se ha encontrado asociación significativa entre la presencia de lesiones renales y la edad o la elevación de reactantes.

Tabla 2 Significación estadística χ^2 de las alteraciones en la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico frente a otras de variables del estudio

Variable	p
Edad	0,490
Ecografía prenatal: alteraciones	0,007
Fiebre	0,007
Días de evolución	0,089
PCT	0,377
PCR	0,973
Leucocituria	0,396
Nitrituria	0,107
Bacteriuria	0,770
Germen distinto de <i>E. coli</i>	0,002
Ecografía al diagnóstico	0,001
CUMS	0,001
Recurrencia	0,001

CUMS: cistourografía miccional seriada; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

Tabla 3 Variables con significación estadística en el análisis de regresión logística, odds ratio e intervalo de confianza al 95%

	Significación: p	OR	IC 95%
Fiebre	0,005	0,967	0,945-0,990
CUMS: grado RVU	0,006	6,419	1,688-24,413
Recurrencia	0,017	7,592	1,433-40,213

CUMS: cistourografía miccional seriada; IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; RVU: reflujo vesicoureteral.

En el análisis de regresión logística la variable CUMS con grado de reflujo *iv-v* y la recurrencia se mostraron como factores de riesgo, mientras que el grado de fiebre alcanzado se mostró como un débil factor protector (tabla 3).

Discusión

La posibilidad de presentar secuelas a largo plazo en forma de cicatrices renales rige las directrices actuales en la toma de decisiones para la realización de pruebas complementarias en las infecciones urinarias graves, más frecuentes durante la infancia. Son pocos los estudios que hacen referencia a las posibles secuelas a largo plazo o la probabilidad de recurrencia de estos procesos en nuestro medio. Por tanto, resulta interesante intentar conocer la posible relación entre la aparición de cicatrices renales en cuanto a la bacteriología actualizada local y los hallazgos ecográficos y cistográficos, con el fin de establecer una correcta pauta de actuación tanto a nivel de tratamiento como de necesidad de estudios complementarios y seguimiento, para conseguir así los mejores resultados de cara a la edad adulta, a la vez que se evitan estudios innecesarios.

Encontramos hallazgos patológicos en la ecografía en el 38,6% de los casos. Destacan, entre estos, la nefronía o la dilatación de las vías urinarias más frecuentemente, muy en consonancia con las publicaciones previas¹⁰⁻¹⁵. La gammagrafía-DMSA patológica alcanzó el 44%. Por tanto,

el número de casos con algún tipo de daño renal a largo plazo fue estimado globalmente en el 22%, algo superior a lo publicado en una revisión sistemática previa¹⁵, si bien esta incluye pacientes hasta 19 años de edad con todo tipo de ITU, febriles y afebriles, con una tasa de afectación precoz en el DMSA del 57%. Hasta el 73% de las ITU febriles a cualquier edad, sin otros criterios de selección, tienen daño renal en fase aguda¹². En series centradas en menores de 36 meses¹⁴, como la de este estudio, los autores encuentran menor afectación, de en torno al 12% en el DMSA, pero se trata también de pacientes ambulatorios y de enfoques donde solo seleccionan para su indicación la presencia de anomalías en la ecografía. Esto provoca, a nuestro entender, un sesgo de selección evidente, y pensamos que la indicación de DMSA debe mantenerse en otros supuestos como los elegidos⁴. También atribuimos nuestra incidencia de cicatrices a la muestra seleccionada, donde predominan lactantes pequeños con muy probable PNFA febriles y elevación franca de reactantes. Aunque la PCT ha sido referida como un marcador de daño renal con cicatrices a largo plazo¹⁶, no hemos encontrado esta asociación en nuestra serie. En este sentido, aún no existe consenso suficiente para determinar afectación aguda mediante la determinación sistemática de reactantes de fase aguda¹⁰. En trabajos centrados en lactantes con ITU febriles, la presencia de daño en el DMSA a los 3 meses alcanzó el 51% de los casos, con un porcentaje de reflujo de un 25%¹¹. Es muy posible que un número indeterminado de lesiones detectadas en el estudio DMSA no tengan consecuencias a largo plazo como apuntan algunos autores¹¹, pero está por dilucidar en qué casos puede obviarse esta exploración.

La asociación entre alteraciones en la CUMS con reflujo *iv-v* y en el DMSA en nuestra serie se mantiene en el análisis multivariante e indica que el reflujo es un factor predisponente para la PNFA pero esta, en sí misma, es la responsable de las cicatrices con independencia de su causa. En la revisión sistemática citada se apunta que la pretendida asociación de CUMS-DMSA puede ser debida a factores de confusión¹⁵, ya que en casi todos los estudios los altos grados de reflujo se sitúan solo en torno al 2,5% de las PNFA y, sin embargo, la media de secuelas al DMSA es del 25%. En nuestra serie, la asociación se presenta como factor independiente en el análisis de regresión logística (OR 6,419). La presencia de RVU ha sido por décadas el foco de la preocupación de la evolución de las ITU, aunque es evidente que la presencia de RVU no es necesaria ni suficiente para desarrollar cicatrices renales¹⁴.

La ausencia de relación entre la formación de cicatrices y la bacteriología distinta de *E. coli* en el análisis multivariante está en la línea de lo preconizado en las últimas guías clínicas del manejo de la ITU en niños, según la cual la bacteriología no es ya criterio de estudio de imagen de CUMS^{1,2,4,5}. Puede ser que haya que cuestionarse también el criterio de germen para la indicación del DMSA.

La asociación entre las alteraciones ecográficas prenatales y el DMSA ha sido referida como una causa de afectación cortical displásica previa a la infección y es en sí misma un daño renal detectable al DMSA que puede evolucionar a insuficiencia renal con independencia del tratamiento posterior del reflujo asociado, que suele ser de alto grado en general^{17,18}. Es posible que una muestra más amplia de casos pueda demostrar la relación a la que apunta el análisis χ^2 .

Como está referido en otras series, la recurrencia de PNFA se asoció estadísticamente a daño renal y se mostró como factor de riesgo (OR 7,52). No sabemos qué papel puede jugar en nuestra serie la susceptibilidad genética para la ITU como ha sido descrito¹⁹. En este sentido, la mejor medida preventiva es la detección precoz de la reinfección para su rápido tratamiento como está referido^{1,4,5}, cuando además está cuestionada, cada vez más, la necesidad de profilaxis antibiótica en casos de reflujo^{5,20}.

Por último, hay que comentar el rasgo protector, aunque débil, que supone la fiebre respecto al desarrollo de cicatrices renales como un mecanismo que es de respuesta inespecífica contra la infección. No hemos visto estudiado ni referido este aspecto.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la ausencia de seguimiento a largo plazo de las consecuencias de las cicatrices renales halladas, así como la falta de datos sobre las recurrencias más allá de los 6 meses del primer episodio de PNFA. La muestra procede de casos graves con predominio de menores de 6 meses con elevación franca de reactantes y, por tanto, las conclusiones son aplicables a este grupo específico de pacientes con PNFA, para los que, como referíamos, existen escasos datos.

Conclusiones

La presencia de cicatrices renales a los 6 meses alcanzó un 44% para los criterios de selección de gammagrafía-DMSA propuestos en nuestro estudio en pacientes graves hospitalizados. Se comportaron como factores de riesgo de alteraciones al estudio DMSA la recurrencia y los grados altos de RVU. La elevación de la temperatura dentro de la variable fiebre es un débil factor protector. No encontramos asociación con el germen distinto a *E. coli*. Nos parece planteable suprimir la premisa de germen distinto de *E. coli* en la indicación del DMSA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report-Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128:e749-70.
2. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:55-60.
3. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:395-7.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población

5. Village EG. 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;128:595-610.
6. Farrell DJ, Morrissey I, de Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect*. 2003;46:94-100.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, et al. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:953-8.
8. De Lucas Collantes C, Cela Alvargonzalez J, Angulo Chacón AM, García Ascaso M, Piñero Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:224-8.
9. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014;19:315-25.
10. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang M. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD009185.
11. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennersström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*. 2004;172:1071-4.
12. Herz D, Merguerian P, McQuiston L, Danielson C, Gheen M, Brenfleck L. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: Proof that the top-down approach works. *J Urol*. 2010;184 4 Suppl:1703-9.
13. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: The shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:88-94.
14. Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: A new approach. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:611-5.
15. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:1084-91.
16. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1199-204.
17. 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.
18. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: A follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol*. 1998;82:252-7.
19. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:88-96.
20. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122:1064-71.