

Reflujo vésico-ureteral primario en Pediatría

V. Fernández-Puentes, R. Rodríguez-Belmonte, J. Uberos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Revisiones

El reflujo vesicoureteral primario representa la anomalía de la vía urinaria, más frecuente en pediatría. Clásicamente se ha asociado a riesgo de daño renal responsable de forma secundaria de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica y complicaciones del embarazo.

Actualmente existe gran controversia al cuestionarse su verdadera prevalencia, manejo diagnóstico, terapéutico y pronóstico a largo plazo, cuestiones que justifican la presente revisión sobre el tema.

DEFINICIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) primario es un proceso heterogéneo que consiste en el paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter, sin causa anatómica o neurológica que lo justifique.

CLASIFICACIÓN DEL REFLUJO VESICO-URETERAL PRIMARIO

Las clasificaciones del RVU se fundamentan en la estratificación de la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria. Por tanto, son dependientes de la técnica diagnóstica utilizada.

Cuando hablamos de grados de reflujo vesicoureteral lo hacemos generalmente basándonos en la Clasificación del RVU primario, según el International Reflux Study Comite (en base a los hallazgos de la CUMS).

I. El reflujo solo alcanza el uréter, sin dilatarlo.

II. El reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos.

III. El reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix.

IV. Moderada dilatación uretero-pielocalicilar con cierto grado de tortuosidad manteniendo la visualización de las impresiones papilares.

V. Gran dilatación uretero-pielocalicilar con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicilar normal y de la visualización de las impresiones papilares.

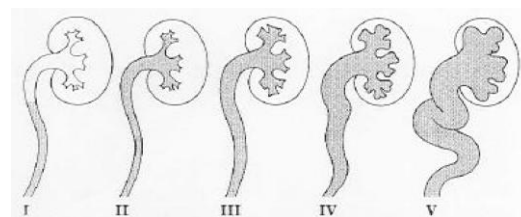


Figura 1. Grados de reflujo vésico-ureteral, según imagen obtenida con la CUMS.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia.

Clásicamente se ha estimado una prevalencia en torno al 1%, siendo la anomalía de la vía urinaria más frecuente, aunque la verdadera prevalencia del RVU en la población pediátrica general sana es desconocida. Una revisión sistemática realizada recientemente por Sargent *et al.* (1), muestra que existen datos epidemiológicos que indican que la prevalencia del reflujo en los niños normales puede ser más elevada de lo estimado hasta ahora y que muchos de los casos evolucionan de forma asintomática sin desarrollar nunca infección urinaria. Por otro lado, existen grupos de pacientes con alto riesgo de presentar RVU, como son los pacientes con su primer episodio de infección urinaria, los recién nacidos y lactantes diagnosticados prenatalmente de hidronefrosis, y los hijos y hermanos de pacientes con RVU.

Factores genéticos.

Se cree que el RVU primario es una condición determinada genéticamente. Estudios epidemiológicos realizados en familias con RVU han demostrado que el 25-50% de los hermanos y el 50-66% de los hijos de pacientes con RVU también tienen reflujo.

En gemelos monocigotos la prevalencia del RVU es del 100% y en gemelos dicigotos del 50% (18). Basándose en estos datos, y aunque no se han identificado todavía modelos hereditarios específicos, se han sugerido diferentes formas de transmisión del RVU: autosómica dominante, recesiva, ligada al sexo o con transmisión poligénica. Todos estos estudios sugieren que el RVU y la displasia renal asociada pueden ser secundarios a una disregulación de una compleja red de genes que regulan el programa de desarrollo renal y del tracto urinario. Los estudios genéticos y moleculares han permitido conocer mucho

mejor el RVU, pero todavía no se han identificado los genes responsables del RVU primario. Por otro lado, es posible que algunas variaciones genéticas influyan en la inflamación renal y en la generación de fibrosis intersticial que se produce después de un cuadro de pielonefritis aguda (PNA) (2). Algunos estudios han demostrado que el genotipo DD del polimorfismo del gen codificador de la enzima convertidora de la angiotensina se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales en lactantes con RVU y PNA (3). Cuando se conozcan con mayor exactitud cuáles son las bases genéticas del RVU primario podremos probablemente disponer de pruebas genéticas de cribado para realizar un diagnóstico precoz más selectivo y llevar a cabo un consejo genético más apropiado.

Raza, sexo y edad.

El RVU es más frecuente en niños de raza blanca aunque no se conoce si estas diferencias se mantienen en los niños sanos sin infección de tracto urinario (ITU) y sin hidronefrosis prenatal. Lo que si parece claro es que a partir de los 10 años de edad desaparecen las diferencias entre la raza negra y la blanca.

En relación al sexo no hay acuerdo en la literatura respecto a la prevalencia del RVU en función del sexo. Ello se debe a que no existen estudios que hayan abordado el problema teniendo en cuenta que, después del primer año de vida, la prevalencia de la ITU es más alta en el sexo femenino. Como consecuencia el RVU se diagnostica mucho más frecuentemente en las niñas que en los niños. Sin embargo, entre todos los pacientes con ITU, los niños tienen más probabilidad de tener RVU que las niñas, con una relación hombre:mujer de 2:1 (2).

Con respecto a la edad, la prevalencia del RVU es mayor cuanto menor es el niño. Aunque depende del grado, la mayoría de los reflujo ceden

entre los cinco y ocho años de edad. Ello se debe entre otros factores a la maduración del mecanismo valvular de la unión ureterovesical, aspecto que no se ha podido confirmar en la raza negra.

Cicatrices renales, Insuficiencia Renal Crónica-Insuficiencia Renal Terminal e HTA.

Si tenemos en cuenta la relación con el grado de reflujo, aunque la ausencia de RVU no excluye la presencia de cicatrices renales, parece existir una relación entre el grado de RVU y la presencia de cicatrices. Diversos estudios refieren que las cicatrices renales están presentes en aproximadamente la mitad de los niños con RVU de grado igual o superior a III. La ITU es el motivo más frecuente que conduce al diagnóstico de RVU y de nefropatía por reflujo (NR) tanto en niños como en adultos. En general la NR es más frecuente en las mujeres, sin embargo en el primer año de vida es más frecuente en los varones.

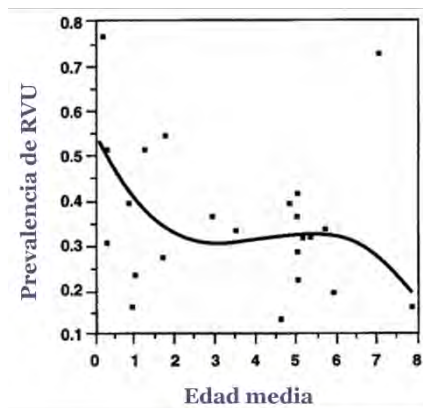


Figura 2. Prevalencia de RVU según la edad (2).

De acuerdo a los datos de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA), la NR es la causa de entrada en programas de diálisis-transplante del 20%-25% de los menores de 15 años y del 5% del total de todos los pacientes.

Todos los autores reconocen una estrecha relación entre el daño renal por

reflujo y la HTA, considerando que la presencia de cicatrices renales incrementa el riesgo de desarrollarla. También coinciden en estimar que la HTA afecta al 10% de los niños con nefropatía por reflujo aunque, dependiendo de los estudios, la prevalencia varía entre el 0-38%(2).

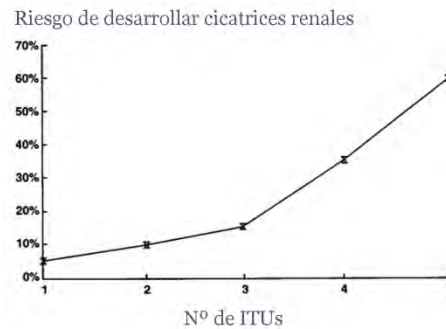


Figura 3. Prevalencia de daño renal después de ITU (2).

PATOGENIA

La patogenia del RVUp es uno de los aspectos menos controvertidos. Uno de los mecanismos patogénicos más importantes es la **anomalía madurativa del sistema valvular de la unión vesico-ureteral**, para entender dicha anomalía es necesario conocer la embriología del sistema genitourinario.

El sistema genitourinario procede del mesodermo embrionario, que se divide en 3 partes: pronefros (da lugar a un riñón rudimentario que involucionará por completo) mesonefros (dará lugar a parte de la vejiga y uréteres) y finalmente el metanefros (dará lugar al riñón definitivo). El desarrollo del riñón definitivo es inducido en el blastema metanéfrico por la yema ureteral la cual se sitúa en el conducto mesonéfrico, por ello se entiende que cuando existen anomalías ureterales o de la unión vesicoureteral pueden asociarse en mayor o menor grado alteraciones renales de tipo displásicas o malformativas. Dependiendo del lugar en

que se origine la yema ureteral en el conducto mesonéfrico, el orificio ureteral estará situado en un lugar más medial o lateral de la vejiga, lo que viene determinado genéticamente. Si la yema ureteral se origina muy cerca de lo que será la futura vejiga, los orificios ureterales estarán desplazados lateral-mente con lo que el túnel submucoso del uréter en la vejiga será más corto dando lugar a RVUp de tipo fetal o congénito. Cuánto más anómalo sea el lugar de origen de la yema ureteral más importante será el grado de RVU y mayor será la posibilidad de asociarse a un riñón malformado o displásico.

Otro mecanismo patogénico de relevancia es la **disfunción vesical / miccional**. Se ha relacionado el RVU con alteraciones en la función de la vejiga. Esta disfunción puede estar presente ya en la época embrionaria y favorecer la aparición de RVU congénito o bien puede ser adquirido como consecuencia de disfunciones de la continencia. Según algunos autores (2), esta característica está determinado genéticamente y tiene un carácter madurativo. Hay que destacar dos estudios (2) de series de casos (en uno se estudiaron 11 lactantes y en el otro 37) en los que el RVU primario grave del lactante se asociaba a una disfunción vesical con modelos diferentes según el sexo, considerándose dicha disfunción un factor asociado al defecto congénito en el mecanismo valvular de la unión ureterovesical. En los varones predomina un modelo caracterizado por una vejiga hipercontráctil, de baja capacidad y con altas presiones del detrusor durante la micción. En las mujeres, por el contrario, la vejiga es de gran capacidad, con una presión del detrusor durante la micción normal y aparición precoz del RVU durante la fase de llenado sin cambios en la presión intravesical. La disfunción vesical de estos pacientes cambia con el tiempo, haciéndose similar al encontrado más frecuentemente en los niños mayores con RVU o tiene un carácter transitorio, desapa-

reciendo en la edad. Aunque el RVU primario del niño mayor ya continente (la mayoría del sexo femenino) se puede asociar con frecuencia a una inestabilidad del detrusor con aumento de la presión intravesical durante el llenado o a una descoordinación detrusor-esfinteriana durante la micción, por los datos existentes en la literatura no se puede conocer con certeza la relación existente entre los dos procesos.

Otros factores relacionados serían las **variaciones normales de la maduración del mecanismo miccional** que contribuyen de forma importante a la iniciación y perpetuación del RVU y de la lesión renal. Su resolución es espontánea y explicaría el carácter transitorio de la disfunción .

DIAGNÓSTICO

En pediatría por lo general llegamos al diagnóstico de RVUp por 2 vías: diagnóstico prenatal y diagnóstico postnatal.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Diagnosticado en base a los hallazgos de ecografía prenatal que se realiza sistemáticamente en las embarazadas, en este caso encontraremos el RVU de tipo congénito o fetal que afecta preferentemente al sexo masculino, es bilateral y grave en la mayoría de los casos. Cursa de forma latente sin producir sintomatología y cesa espontáneamente en los primeros meses de la vida. En 1/3 de los pacientes existe una lesión renal displásica asociada al RVU, no relacionada con la ITU e indicativa de un desarrollo metanéfrico anómalo (2)

DIAGNÓSTICO POSTNATAL

La forma más frecuente mediante la cual llegamos al diagnóstico de RVUp suele ser en el contexto del estudio sistematizado realizado tras la primera

manifestación de una infección urinaria asociada o no a síntomas de disfunción vesical. En este caso se trata de un RVU normalmente leve o moderado, afecta preferentemente a las niñas mayores de dos años y desarrolla una lesión renal segmentaria cicatricial no displásica.

Otras formas por las cuales llegamos al diagnóstico son en el contexto de estudio por antecedentes familiares de RVU y en el contexto del estudio de otras malformaciones congénitas (2).

Para el diagnóstico de RVU es imprescindible la realización de un estudio cistográfico (4) mediante alguna de las siguientes técnicas:

- **Cisto-Uretrografía-Miccional-Seriada (CUMS):** La CUMS es la técnica de elección para detectar y graduar el RVU. Esta técnica ofrece una excelente definición anatómica del tracto urinario; permite establecer con exactitud el grado de RVU y la presencia del reflujo intrarrenal. En el recién nacido y en el lactante, que no controlan la micción y vacían muy rápidamente la vejiga, se realiza una cistografía cíclica, que es más segura a la hora de diagnosticar el RVU en este grupo de pacientes. Tiene el inconveniente de ser la prueba que administra mayor dosis de radiación (2).

- **Cistografía Isotópica Directa (CID):** es la prueba diagnóstica más sensible para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral. La dosis de radiación es menor. Su indicación sería conocer si hay reflujo en los casos que no tenemos sospecha de alteración anatómica vesical o uretral, en el seguimiento de los RVU ya diagnosticados, y en los estudios familiares de RVU con ecografía normal.

- **Ecocistografía (EC):** tiene la ventaja de no irradiar al paciente, la imagen anatómica es superior a las técnicas de medicina nuclear pero no permite monitorización dinámica simultánea de

riñones, uréteres y vejiga en la fase de llenado y vaciado. No está disponible en muchos centros y el tiempo de exploración es más prolongado.

- **Cistografía Isotópica Indirecta (CII):** permite el diagnóstico del RVU sin sondaje uretral, permitiendo estudios dinámicos durante la micción en condiciones fisiológicas. Esta técnica por ser la menos invasiva es la que se propone para el futuro como prueba inicial en niños mayores de 3 años en los que no sea imprescindible la valoración anatómica de vejiga y uretra. No es una técnica de uso rutinario en la mayoría de los hospitales.

Una vez se ha llegado al diagnóstico de RVU el paso siguiente es establecer si existe daño renal y para ello se precisa la realización de pruebas de imagen, que en este caso se trata fundamentalmente de la realización de una **gammagrafía renal con ac. dimercaptosuccínico marcado con Tc 99 (DMSA)** (5). Esta prueba de imagen nos ofrece información acerca de masa renal funcional, anormalidades parenquimatosas y objetiva la función renal diferencial o relativa (FRR). La clasificación del daño renal en estudio DMSA se puede evaluar según Goldraich, que diferencia grados según la captación del radiofármaco, teniendo en cuenta que una hipocaptación equivaldría a hipofunción. Distinguiría entre 5 tipos:

Tipo 1: No más de dos áreas de cicatriz.

Tipo 2: Más de dos áreas de cicatriz con áreas de parénquima normal entre ellas.

Tipo 3: Daño generalizado de la totalidad del riñón, similar a la nefropatía obstructiva, ej.: contracción global del riñón con o sin cicatrices en su contorno.

Tipo 4: Estadio final, riñones muy reducido con poca o ninguna captación del

radio fármaco, ej.: menos del 10% de la función renal total.



Figura 4. Clasificación de Goldraich.

La cuantificación de la función renal relativa (FRR) basada en la incorporación de ácido dimercaptosuccínico (DMSA) en ambos riñones es un método establecido para la determinación del nivel de funcionamiento renal. Se considera que la FRR es normal si se encuentra en el intervalo (45–55 %), es decir, un margen de variación de un 5% respecto a una distribución equitativa (5).

Un tamaño anormal del riñón puede producir una alteración en el valor de su FRR, sin que por ello el riñón en estudio tenga alguna disfunción. Por tanto, para cuantificar el nivel de funcionalidad de cada riñón resulta de utilidad corregir por volumen renal relativo los valores de la FRR, obteniendo así la función renal relativa normalizada (FRRN).

Además del diagnóstico de daño renal con pruebas gammagráficas, estaría indicado en el momento del diagnóstico la determinación más exacta de la función renal en el caso de niños con afectación renal bilateral en la DMSA, niños con afectación unilateral con función < 40% y niños con RVU grados IV y V bilateral. En este sentido hay que tener en cuenta que las pruebas gammagráficas nos ofrecen información funcional que nos permite un control evolutivo del paciente.

Para el diagnóstico de función renal las determinaciones que se recomiendan actualmente son:

Antropométrica: Tensión arterial, peso y talla.

Bioquímica en plasma incluyendo creatinina, sodio, potasio, urea, cloro, calcio, albúmina, fosfatasa alcalina, gasometría, y osmolalidad.

Cistatina: que se correlaciona mejor con la función renal en niños pequeños y en los que tienen cierto grado de insuficiencia renal.

Bioquímica en orina: edad, muestra u orina 24h: creatinina, sodio, potasio, cloro, proteinuria-microalbuminuria, proteínas de bajo peso molecular.

Osmolalidad: esta determinación nos habla de función tubular, y si se determina una osmolalidad baja estaría indicado hacer un test funcional.

Microalbuminuria y 1 α -microglobulina: actualmente se recomienda (2) la realización sistemática de ambas determinaciones por considerarse los mejores marcadores de función renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento del reflujo vésicoureteral tradicionalmente ha ido dirigido a disminuir el riesgo de infecciones urinarias febriles y minimizar la posibilidad de cicatrices renales por el propio reflujo; con este fin se han utilizado profilaxis antibiótica y cirugía, en los últimos años el uso endoscópico del dextrano copolimero del ácido hialurónico (DxHA) ha ido ganando en adeptos.

Medidas generales.

En todos los casos se aconsejarán una serie de medidas generales (1):

- Mantenimiento de lactancia natural en lactantes.
- Revisión periódica de fimosis.
- Ingesta de líquidos.

- Hábitos higiénicos miccionales correctos.

- Pautas para combatir estreñimiento.

En niños con RVU grado III-V y fimosis, que hayan sido diagnosticados previamente de ITU, se valorará la corrección de la fimosis. Inicialmente se puede probar un ciclo con corticoides tópicos, y si no se controla remitirlo a la consulta de urología para corrección quirúrgica.

Tratamiento Conservador (Profilaxis antibiótica).

En la actualidad, no existe consenso sobre cuándo hay que indicar profilaxis antibiótica en el reflujo vesicoureteral (6). Se aceptan generalmente las siguientes consideraciones (2):

- Niños con RVU grados I-III, uni o bilateral, diagnosticados tras una primera ITU o tras estudio por dilatación de vía urinaria en época prenatal no se recomienda profilaxis. Si en la evolución tienen ITU recurrente según la definición de NICE, o aparece daño renal en DMSA, iniciar profilaxis. En este caso la duración será de un año. Pasado este periodo se valorará de nuevo si mantener la profilaxis o suprimirla. En caso de nuevas recurrencias valorar el tratamiento quirúrgico. Esto requiere una individualización de cada caso.
- Niños con RVU grados IV-V se iniciará tratamiento profiláctico. Duración mínima durante un año. Tras repetir el estudio cistográfico, si no ha habido ninguna nueva ITU en este tiempo, se puede suprimir la profilaxis. En todo caso individualizar según la situación clínica de cada paciente.

Medicamentos a utilizar en orden de preferencia (2):

- Niños mayores que puedan tomar comprimidos: Furantoína.
- Lactantes por encima de los 2 meses, y según urocultivo: Trimetroprim.
- Menores de dos meses: amoxicilina asociada o no a clavulánico, aunque hay que tener presente que asociado a clavulánico, se amplía el espectro antibiótico y se pueden inducir resistencias.
- Si no se puede administrar los anteriores intentar Fosfomicina como 2ª opción o a una cefalosporina de 1ª, 2ª o 3ª generación como alternativa.

Dados los efectos secundarios resultantes de la utilización de antibioterapia profiláctica, tales como alteraciones de la flora nasofaríngea y digestiva ha surgido la necesidad de nuevas alternativas en la prevención de infecciones urinarias. En este sentido se ha propuesto el Extracto de Arándano Americano, ya utilizado desde hace más de 100 años, y que en los ensayos clínicos realizados en sujetos adultos se muestra eficaz (7).

Tratamiento endoscópico.

El tratamiento endoscópico del reflujo vésicoureteral fue descrito por primera vez por Sting en 1981 y consistía en la inyección subureteral de Teflón, en el músculo detrusor, creando artificialmente una elongación del uréter intramural; esta misma técnica ha sido aplicada más recientemente a la inyección de DxHA. El volumen medio inyectado en cada sesión es de 0.6 ml. Utilizando la técnica de Sting se ha podido demostrar una curación del reflujo en el 74% de los pacientes. Recientemente se ha descrito una modificación de la técnica de Sting que incluye la inyección intraureteral distal y/o

proximal, de este forma se obtienen mejores resultados en la resolución del reflujo (93%).

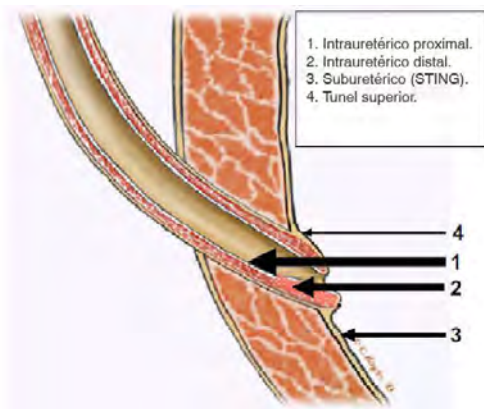


Figura 5. Tratamiento endoscópico(8).

Tras la inyección se obtienen elevaciones de la mucosa vesical que dan en la visualización endoscópica aspecto de "cadena montañosa", consiguiéndose una elongación del uréter intramural. La media de volumen inyectado con la técnica de Sting modificada es de 1.3 ml. En los reflujo de mayor grado, al existir dilatación marcada del uréter el tratamiento endoscópico del reflujo obtiene resultados incompletos, frecuentemente se va a requerir una nueva sesión endoscópica o la reimplantación del uréter, que en un 10-32% de los casos deja un reflujo del lado contralateral que habitualmente se resuelve de forma espontánea en los 2 años siguientes. En la actualidad la utilidad de una tercera sesión endoscópica tras la ausencia de resultados en la segunda sesión se cuestiona. El desarrollo de reflujo contralateral es una eventualidad que también ha sido descrita en el 7% tras la inyección endoscópica de teflón y en el 13% tras la inyección de DxHA. El tratamiento quirúrgico mediante reimplantación ureteral se asocia con infecciones urinarias febriles en el 25-40% de los casos, frente a un 6% en el caso del tratamiento endoscópico (8).



Figura 6. visualización endoscópica aspecto de "cadena montañosa", tras inyección intrauretérica distal.

El tratamiento quirúrgico (Reimplantación ureteral) se planteará de forma individualizada y normalmente se aplicará cuando fracasa tratamiento conservador o endoscópico. En caso de disfunción vesical asociada previamente tendrá que realizarse estudio urodinámico para valorar si el paciente es candidato a intervención quirúrgica (9).

SEGUIMIENTO

Debe ser individualizado según situación clínica. En todos los casos de RVU los padres o cuidadores deben recibir instrucciones sobre los síntomas clínicos más importantes que puedan orientar al clínico en el diagnóstico de ITU. La evidencia de la que disponemos actualmente refiere que en niños con RVU asintomáticos no es recomendable realizar urocultivos de control dado que la bacteriuria asintomática no produce daño renal en niños con RVU y por tanto no se recomienda el tratamiento antibiótico.

Deberá tenerse en cuenta el concepto de evolución en los casos de reflujo vesicoureteral dado que en algunos casos la desaparición será espontánea, por tanto habrá que establecer un seguimiento también en relación a los estudios cistográficos. El estudio cistográfico de control estará indicado en los casos asintomáticos de RVU I-III cada 2-3 años y

en los casos de RVU IV-V sin profilaxis cada 2-3 años y con profilaxis anualmente.

El seguimiento debe ser más estricto en los casos en los que se haya hecho un diagnóstico de nefropatía por reflujo, conllevando una serie de medidas generales tales como: Controles periódicos Tensión Arterial (cada 6 meses si NR severa y/o bilateral o bien anualmente si la NR es leve y/o unilateral). Determinación urinaria de microalbuminuria, índice urinario albúmina/creatinina. Control personalizado de los episodios de infección urinaria y control personalizado de los valores de creatinina plasmática (2).

Las medidas específicas para el seguimiento vendrán determinadas en función del caso clínico concreto.

REFERENCIAS

1. Espino Hernandez M, Loris Pablo C. Reflujo vesicoureteral primario. 2008. Asociación Española de Pediatría.
2. Areses Trapote R, Escribano Subía J, Fraga Rodriguez GM. Guía Práctica Clínica sobre el manejo de pacientes con Reflujo Vesicoureteral Primario o esencial. Sociedad Española de Nefrología Pediátrica, Sistema Nacional de Salud 2009 Available from: URL: <http://www.guiasalud.es/egpc/reflujo/completa/apartado01/introduccion.html>
3. Park HW, Koo JW, Kim JS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children. *Nephron* 2000 Sep;86(1):52-5.
4. Gil SM, Nunez F, Hernandez R, Fons J, Lara A, Brines J, et al. [Value of isotopic cystography in the diagnosis of vesicoureteral reflux in childhood]. *Actas Urol Esp* 1989 Sep;13(5):339-42.
5. Girardin E, Benador D. Role of DMSA scintigraphy in managing pediatric pyelonephritis. *Arch Pediatr* 1998;5 Suppl 3:285S-9S.
6. Faust WC, Pohl HG. Role of prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2007 Jul;17(4):252-6.
7. Uberos Fernandez J. Utilidad del extracto de arándano en la prevención de la infección urinaria. En: www.sepeap.org/archivos/revisiones/nefro/arandanos.htm Accedido: Diciembre 2009.
8. Moliterno JA, Jr., Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic injection of dextranomer hyaluronic acid copolymer for the treatment of vesicoureteral reflux in duplex ureters. *J Pediatr Urol* 2008 Oct;4(5):372-6.
9. Greenfield SP, Griswold JJ, Wan J. Ureteral reimplantation in infants. *J Urol* 1993 Nov;150(5 Pt 1):1460-2.