

difiere según la edad y la lateralidad en el paciente no urópata) y la presencia o no de RVU +/- ITU, aseveran que el mayor crecimiento renal hallado (0.48 cm /año) se encuentra en los pacientes monorrenos sin RVU ni ITU asociado. Seguidos de aquéllos con RVU asociado sin la aparición de ITU con un crecimiento anual de 0.47 cm. Aquéllos sistemas renales sin RVU asociado pero con al menos un episodio objetivado de ITU, mostraron un crecimiento de 0.45 cm / año. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre sí. Sin embargo, en los casos de RVU asociado a ITU el crecimiento desciende a 0.27 cm al año, siendo este valor estadísticamente significativo cuando lo comparamos individualmente con cada uno de los 3 grupos previos ($p < 0.001$).

Los autores no ocultan el posible sesgo de no identificar aquellos sistemas renales displásicos que pueden infravalorar el tamaño renal al inicio del estudio, pero defienden que el carácter dinámico del estudio al observar el crecimiento renal durante una media de 52 meses puede llevar a resultados fehacientes de si hay afectación renal o no del RVU +/- ITU. A pesar de ser el estudio con el mayor número de unidades renales (“modelo” monorreno) incluidas hasta la fecha, no puede correlacionar los diferentes grados de RVU y los tipos de ITU con el mayor o menor crecimiento renal lo cual resta potencia al estudio. Además el carácter retrospectivo y la no inclusión del seguimiento del RVU mediante ecocistografía, debe ser tenida en cuenta. Finalmente los autores del estudio concluyen que a pesar de que las corrientes actuales tienden a minimizar la importancia de la coexistencia de RVU e ITU en el desarrollo de nefropatías, el “modelo” analizado de sistema renal único con ambas entidades produce un menor crecimiento renal e hipertrofia compensadora.

Otros estudios analizan también este aspecto del “modelo” unirrenal. La uropatía más habitual asociada a la enfermedad renal multiquistica es el RVU con una incidencia estimada que varía entre el 10% y el 50%. Por ellos hay publicados varios estudios que intentan relacionar el potencial daño renal del RVU. El objetivo del estudio publicado por *Fanos V, Sinaguglia G, et al.* es demostrar la alteración en el crecimiento renal de las unidades renales afectas con RVU y que poseían un riñón displásico multiquistico contralateral. Ya se ha estudiado la correlación entre el tamaño renal y el grado de filtración glomerular; y parece indicar que un adecuado percentil de crecimiento favorece una mejor actividad renal ⁽¹⁸⁾. La muestra se conformó con 27 pacientes. Todos ellos afectos de un riñón displásico al nacimiento y se dividió en dos grupos; A: afectos con RVU y B: sin RVU demostrable. Concluyen que el crecimiento renal fue menor entre ambos grupos, en detrimento del grupo A, al nacimiento y a los 2 años de seguimiento, con una $p < 0.05$. Sin embargo, este estudio refleja importante carencia de información que puede llevar a confusión, como la presencia o no de infecciones, la estadificación del reflujo (no realiza distinciones de crecimiento renal según grados del reflujo) y la metodología de medición renal: subjetiva y muchas veces profesional-dependiente ⁽¹⁹⁾.

En contra de las conclusiones expuestas en los anteriores trabajos, *Miller DC, Rumohr JA, et al.* informan de una cohorte de 75 casos con enfermedad multiquistica donde 19 de ellos asociaron un RVU en el lado contralateral. La mayoría (16 casos) fueron catalogados al inicio como grados II ó III (84.1% de los casos) de los cuales el 68.7% se resolvieron espontáneamente con una media de resolución de 20.1 meses. Uno de ellos requirió reimplantación ureteral y 4 persistieron. La diferencia de tamaño renal medido mediante ecografía entre las unidades afectas de RVU vs. las no

afectas no fue estadísticamente significativa. Fueron realizadas 6 mediciones a cada unidad renal afectada por RVU durante una media de seguimiento de 53 meses. Los pacientes con RVU recibieron tratamiento antibiótico profiláctico ⁽²⁰⁾. Respecto a mi opinión de este estudio, aunque el tiempo de seguimiento me parece bueno, la escasa presencia de RVU de alto grado (1 caso) puede enmascarar el papel real del RVU en el daño/falta de crecimiento renal. Los autores son conscientes de esta limitación en su estudio y así lo reflejan. El método de recogida de datos retrospectivo dificulta la homogenización de la muestra; y el análisis ecografista-dependiente del tamaño y crecimiento renal, puede considerarse un método de medición imperfecto.

Otros estudios sugieren que la falta de crecimiento renal en los RVU de alto grado puede ser la consecuencia de una displasia renal congénita de base al nacimiento o que la afectación ocurre en épocas tan tempranas de la vida que ya condicionarán desde entonces una disminución del crecimiento renal independientemente de otros factores tales como las ITUs y/o el RVU ⁽²¹⁻²²⁾.

Relación entre ITU / RVU en el daño renal

Las cicatrices renales constituyen una secuela de la pielonefritis infecciosa. Sin embargo, el RVU aprovecha diversas condiciones que predisponen a la aparición de estas cicatrices para acabar constituyendo una entidad que se engloba dentro del nombre de nefropatía cicatricial. Lo más importante es que el reflujo proporciona un mecanismo hidrodinámico mecánico que facilita el ascenso de los microorganismos desde la vejiga hacia los riñones. Como tal, el reflujo puede considerarse un acelerador del tejido renal después de la colonización bacteriana de la vejiga ⁽²³⁾.

Varios estudios proponen analizar más profundamente el efecto del RVU como mediador entre las infecciones del tracto urinario febriles / PNA y el daño renal crónico. El objetivo de este estudio sueco de los autores *Swerkersson S, Jodal U et al.* ⁽²⁴⁾ es demostrar la relación del RVU y las ITUs con el daño renal permanente y de dilucidar las posibles diferencias entre los dos sexos. La muestra se conformó con 303 niños, menores de 2 años con al menos un episodio de ITU febril demostrado con 1) temperatura al ingreso mayor o igual de 38.5°C; 2) PCR elevada > 20mg/L; y 3) bacteriuria que se definió con un crecimiento bacteriano de más de 100.000 unidades formadoras de colonias en orina espontánea o de cualquier crecimiento por aspiración suprapúbica). Además, en los 3 meses posteriores se completó el estudio con ecografía, cistografía miccional y escáner DMSA, el cual fue repetido al año o a los dos años de seguimiento. En la distribución por sexos, 163 son varones y 140 mujeres con una media de edad de 3.1 y 8.5 meses, respectivamente.

Se diagnosticó un RVU en el 22% de los niños y en el 31 % de las niñas. El RVU de alto grado (III a V) se objetivó más frecuentemente en varones ($p < 0.01$). Hubo relación estadísticamente significativa entre los RVU más altos y los valores más elevados de PCR al ingreso de ITU febril. El riesgo de recurrencia de ITU febril aumentó en los pacientes con RVU más elevados. Durante las pruebas, el 26% de los infantes mostró un DMSA alterado, entendido como la demostración de una reducción focal de incorporación del radiofármaco en una o más áreas del riñón estudiado. Sin embargo, un 19% de los DMSA alterados no mostraron signos de RVU en la cistografía. Aunque sí hubo una relación estadísticamente significativa entre un DMSA anormal con la presencia y la severidad del reflujo: el 89% de los pacientes

con RVU grado IV-V mostró un DMSA alterado. Así mismo el riesgo de relativo de desarrollar una nefropatía cicatricial por RVU era significativamente mayor a partir de aquéllos con RVU grado II o mayor independientemente del sexo. Además los pacientes con ITUs febril recurrentes mostraron daño renal permanente más frecuentemente que aquellos con un único episodio de ITU febril demostrado ($p < 0.01$), de nuevo sin diferencias entre edad y sexo. Finalmente cuando se analizan independientemente las variables: grado de RVU, temperatura al ingreso, niveles de CPR en el primer episodio y la recurrencia de ITU febril entre niños y niñas, se obtiene que en el caso de los primeros sólo la presencia de RVU es una variable independiente para la asociación con el daño renal progresivo; mientras que en las niñas lo son los niveles de la PCR en su primera ITU febril y la presencia del RVU.

En conclusión, ante un primer episodio de ITU febril, aproximadamente el 50% de los pacientes tiene un reflujo subyacente sobre todo si ocurre por debajo del primer año de vida y con dominancia de los varones si es por debajo de los 6 meses y no están circuncidados. El RVU no es un requisito formal para la presencia de daño renal, como indica que el 19% de la muestra estudiada presentara un DMSA alterado sin demostrar reflujo. El impacto de una primera ITU febril en la función renal también fue descrito, si bien sólo fue demostrado en las niñas con niveles elevados de PCR al primer episodio e ITUs recurrentes. Por ello, se estima que la instauración de un tratamiento profiláctico que evite la aparición de recurrencias es importante para el mantenimiento de la función renal. Sin embargo, a pesar de este tratamiento, el grupo con reflujo moderado-alto (III-V) tenía significativamente un mayor número de ITUs febriles que aquellos de bajo grado (I-II) o sin reflujo. Faltan estudios sobre qué pacientes se beneficiarían de pautas de tratamiento a largo plazo así como de la duración del tratamiento. Un meta-análisis ⁽²⁵⁾ de ensayos clínicos controlados y randomizados de niños con ITUs febril demostró que el RVU es un factor predictor débil de daño renal aunque sin poder extraer datos sobre si la severidad de grado del RVU influía en el desarrollo de una NC.

En otra revisión de su misma casuística con un mayor número de muestra y potencia del estudio, el grupo sueco liderado por *Swerkersson et al.* ⁽²⁶⁾ quiso analizar la progresión del daño renal en pacientes menores de 2 años según la aparición de nuevas infecciones urinarias recurrentes. La cohorte original se conformaba de 1003 niños menores de 2 años de edad que sufrieron una primera ITU febril (temperatura registrada mayor o igual a 38.5°C) con bacteriuria demostrada por urocultivo según técnicas de recuento de UFC según descrito previamente. Se realizó DMSA a los 90 días o más desde la infección prima a 778 pacientes (media de 8 meses, rango entre los 3 y 61 meses), de los cuales 575 (el 57% del total de la muestra de pacientes afectos con al menos una ITU febril) no mostró alteración alguna y no se repitió el estudio posteriormente. En 203 (el 20% de la muestra total) el DMSA mostró daño renal. En la comparación de ambos grupos, la distribución de edad y género fue similar, mientras que las ITUs por E. Coli, ITUs recurrentes y en los RVU de alto grado (IV-V) fueron más prevalentes en el grupo con daño renal demostrado por el DMSA. En los 203 pacientes donde se demostró daño renal en el primer DMSA, el daño renal fue considerado menor (función renal diferencial ((FRD)) de 45% o más, con una ó más áreas con defectos de captación) en 124 casos; moderado (con una FRD entre 40% y 45%) en 43; y pronunciado (FRD por debajo del 40%) en 36 pacientes.

Se realizó seguimiento evolutivo con DMSA, como mínimo a partir de los 2 años de la ITU prima, en 103 pacientes de los 203. La media de tiempo fue de 96

meses, rango entre 26 y 210 meses. 53 pacientes mostraron daño renal menor, 27 moderado y 23 pronunciado. Las diferencias de daño renal evolutivo fueron estadísticamente significativas entre sexos (en varones, menor 44%, moderado 22%, pronunciado 35%; en mujeres, 58%, 30% y 12% respectivamente. $P=0.02$). La evolución de daño renal entre los DMSA se clasificó en 3 grupos:

1. Progresivo; si se objetiva un decremento del 4% o más de la FRD
2. Resolución; si los defectos objetivados en el DMSA prima fueron parcial o completamente resueltos
3. Sin cambios; en los demás casos.

Veinte niños conformaron el segundo grupo (resolución); en 10 de ellos fue completa: de éstos, 8 fueron catalogados de daño renal menor y 2 moderado en el primer DMSA. 10 tuvieron una resolución parcial: 2, 5 y 3 con daño renal menor, moderado y pronunciado; respectivamente en el primer DMSA. Un total de 63 pacientes permanecieron sin cambios (el grupo más mayoritario) a lo largo del tiempo. Y, finalmente, en 20 pacientes, hubo una progresión del daño renal en los siguientes DMSA. Tras el análisis se concluyó que los pacientes con daño renal moderado o pronunciado en el primer DMSA tenían un riesgo significativamente mayor de progresión de la nefropatía que aquéllos con daño menor. La progresión de la nefropatía cicatricial (NC) era también significativamente mayor en los niños con ITUs febriles recurrentes frente a los afectos de un único episodio. Si añadimos el estudio del RVU, vemos que la asociación entre RVU de moderado-alto grado (III-V) y la ITU febril recurrente, aumentaba el riesgo de progresión del daño renal. Esta asociación fue estadísticamente significativa ($p=0.001$). Si separamos los sexos, sólo se observó diferencias significativas, respecto a la progresión del daño renal, en niños con RVU de grado III a V; y en niñas con ITUs febriles recurrentes. El porcentaje de pérdida de la FRD medio en el grupo de progresión de la nefropatía fue del 6%. (Ver FIGURA 1: comparación entre los 3 grupos de progresión del daño renal respecto a los parámetros clínicos estudiados).

El valor de este estudio radica en que pocos artículos originales analizan la progresión del daño renal mediante estudios de medicina nuclear. Además, el interés también radica en limitar la edad de inicio por debajo de los 2 años (según la primera ITU febril), además de analizar la asociación entre la primera ITU, las consiguientes infecciones, el grado del RVU y el daño renal evolutivo. Las limitaciones del estudio es que es retrospectivo, el tiempo de seguimiento es variable y hay un número de pérdidas de pacientes substancial durante ese seguimiento. El estudio de DMSA a los 3 meses puede supervalorar el daño renal real al no ser capaz de diferenciar las cicatrices permanentes del daño agudo, aunque hay diferentes criterios acerca del momento idóneo para realizarlo. En este estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el primer DMSA y el evolutivo, aunque el primero se realizara a los 3 ó 6 meses tras la primera ITU. Respecto a la evolución del daño renal según la presencia o no y el grado de RVU, es importante recalcar que en el grupo con progresión de la nefropatía, el 80% tenían un reflujo de grado III-V, mientras que, en por otro lado, ante una ausencia de RVU, el 71% de los paciente estudiados mostraron una resolución parcial o completa de los signos de daño renal en el DMSA evolutivo. A pesar de todo ello, en el análisis multivariable de los factores de riesgo asociados, sólo el RVU (en niños) y las infecciones febriles recurrentes (en niñas) permanecieron estadísticamente significativas respecto al daño renal evolutivo.

Papel de la profilaxis antibiótica en la evolución del daño renal

Como se ha comentado en la introducción, el papel de la profilaxis antimicrobiana en la prevención de la ITU febril está en entredicho ⁽⁹⁾. El metaanálisis de los últimos estudios controlados y randomizados publicados ⁽²⁷⁾, permitió analizar un total de 1091 pacientes entre los 2 y los 24 meses de edad según su grado de RVU. Este estudio no mostró un beneficio estadísticamente significativo en el uso de profilaxis en la prevención de la ITU febril recurrente en el lactante en pacientes sin RVU demostrado o aquéllos de grado I, II, III o IV. Solamente fueron incluidos 5 paciente con RVU de grado V por lo que no se incluyeron en los conclusiones finales ⁽²⁸⁾. También aseveran que la proporción de lactantes con RVU de alto grado (V) es baja. En una hipotética cohorte de 100 infantes afectos de al menos una ITU febril, tan sólo 1 tendría un RVU de grado V. Si se esperara a la aparición de una segunda ITU febril para la realización de una cistografía diagnóstica, 10 de los 100 casos requerirían de un procedimiento corrector de su RVU y el paciente con el reflujo del alto grado (V) sería identificado (aunque añaden que, probablemente este caso ya habría sido identificado tras los hallazgos ecográficos encontrados en la primera ITU febril) ⁽²⁹⁾.

Además se sugiere que la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) no debe emplearse de rutina en el estudio de la primera ITU febril de los infantes ⁽³⁰⁾, sino que debe ser la ecografía quien ocupe ese lugar. Si ésta revela hidronefrosis, alteraciones del parénquima por probables cicatrices renales u otros hallazgos sugestivos de RVU subyacente, entonces está indicada la ampliación del estudio con la cistografía.

El daño renal en el paciente del RVU de alto grado al esperar a la segunda ITU febril no puede ser cuantificado, pero de todas maneras concluyen que esto no justifica la aplicación indiscriminada de la cistografía en todo lactante con una primera ITU febril ⁽³¹⁾. Para minimizar el daño renal al esperar a la segunda ITU febril en los pacientes de alto grado se ha intentado identificar los hallazgos que más fuertemente pudieran sugerir la presencia de ese RVU subyacente. Desafortunadamente, no existen marcadores clínicos y/o analíticos que pudieran revelarlo ⁽³²⁾.

La postura de los comités de investigación sobre el uso de la profilaxis antimicrobiana ha cambiado y se estima que puede no ser tan efectiva como se preveía. De hecho, el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de una ITU febril y sus recurrencias puede ser la clave para evitar el daño renal, independientemente de si el RVU está presente o si el paciente está recibiendo o no profilaxis antibiótica ⁽⁹⁾. Por ello concluyen que la instrucción a los padres de los signos y síntomas más frecuentes de aparición ante una ITU febril, debe ser prioritario ⁽³³⁾. (Ver FIGURA 2: relación entre el riesgo de formación de cicatrices renales y número de ITUs) ⁽³⁴⁾.

Papel del DMSA en la medición objetiva de la evolución del daño renal

La cuantificación lo más objetiva posible para determinar la progresión, estancamiento o mejoría de la patología nefrocicatricial post infecciosa es objeto de estudio en numerosos artículos. Ser capaces de saber si la enfermedad renal ha progresado o se mantiene estable es clave para decidir la mejor estrategia terapéutica. Un estudio base para diagnosticar una enfermedad displásica renal puede ayudarnos a distinguir una falsa progresión de enfermedad renal de una verdadera ⁽²⁶⁾.

El *escáner gammagráfico con TC-99* ó DMSA ha demostrado ser la técnica más sensible para valorar la situación, número de riñones, tamaño y morfología. Así como ser un procedimiento para el diagnóstico, valoración y seguimiento de patología vascular e inflamatoria renal (pielonefritis, isquemia, necrosis tisular ...). Se trata de un procedimiento diagnóstico muy sensible, que no requiere preparación previa, sencillo y fácil de realizar, sin molestias y que además supone una baja dosis de radiación para el paciente. La incorporación del radiotrazador es directamente proporcional a la cantidad de los túbulos proximales funcionantes la cual se relaciona directamente con la tasa de filtrado glomerular y muestra los defectos de captación en la cortical afectada por una PNA. Por todo esto, la gammagrafía renal-DMSA es una herramienta altamente sensible para la evaluación del daño del parénquima renal tras un episodio de ITU. Además de ser una prueba más sensible que los marcadores analíticos para establecer el daño renal causado tras la infección y habitualmente permite diferenciar entre el daño renal agudo tras ITU y el daño renal permanente por la formación de cicatrices intraparenquimatosas ⁽³⁵⁾.

El uso sistemático del DMSA para el estudio del daño renal causado por las ITUs parece cada vez más extendido. En una revisión del tema, el grupo griego liderado por *Roupakias S y Sinopidis X* ⁽³⁶⁾, considera el problema de diferenciar las ITUs con o sin afectación renal asociada. La leucocitosis con neutrofilia en sangre, el recuento de leucocitos en orina, el ratio de sedimentación eritrocitaria, los niveles de la proteína C-reactiva y la fiebre mayor o igual a 38.5°C, han sido considerados como útiles herramientas diagnósticas, sin embargo poseen escasa especificidad ⁽³⁷⁾.

Entonces, ¿qué modelo debemos emplear para el diagnóstico certero y control posterior del paciente con riesgo de desarrollar una NC post infecciosa? No existe suficiente evidencia científica para establecer un único protocolo diagnóstico ante una ITU febril. El manejo clásico "*bottom-up*" se centra en el diagnóstico del RVU durante la UTI, por lo que la primera prueba a realizar es la cistografía miccional. Una vez que el diagnóstico y graduación del reflujo se ha establecido, se realiza un escáner DMSA varios meses después para detectar el grado de nefropatía cicatricial establecida ⁽³⁸⁻³⁹⁾. En contra de este modelo, está el manejo "*top-down*" porque si se emplea el criterio de si está o no presente el RVU para el estudio posterior de las cicatrices renales, se va a infraestimar el potencial daño renal del 60% de las PNA que no presentan RVU. Por ello, las guías más recientes abogan por el manejo "*top-down*" donde el objetivo no es demostrar el RVU, si no estudiar la afectación renal durante la ITU, mediante el diagnóstico gammagráfico de PNA y/o displasia renal y por ende, el DMSA se debe realizar en primer lugar. La CUMS se reservaría para los casos de afectación renal demostrada por gammagrafía puesto que rara vez pacientes con DMSA normales presentan RVU de alto grado ⁽⁴⁰⁾. Posteriormente, debe repetirse el DMSA para confirmar la presencia de cicatrices renales permanentes.

Las cicatrices renales en el DMSA se definen como la presencia de una o varias áreas con ausencia o disminución de la incorporación del radiofármaco, asociado o no con la pérdida del contorno renal (afectación cortical) ⁽⁴¹⁾. La aparición de nuevas cicatrices renales en los 2 primeros años a pesar del adecuado tratamiento profiláctico, sugiere un fracaso del tratamiento conservador ⁽⁴²⁾. La pérdida de función relativa de más de un 10% entre los riñones y/o la presencia de nuevas o múltiples cicatrices son indicaciones para la intervención quirúrgica ⁽⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁾. En la mayoría de los casos, la pérdida de la función diferencial en los RVU unilaterales se mantiene estable durante la pubertad a pesar del incremento de masa renal de trabajo. La recuperación de la función diferencial perdida es infrecuente a pesar de la terapéutica empleada para corregir el RVU; e incluso se ha observado el empeoramiento de la misma, incluso ante la ausencia de ITUs febriles recurrentes ⁽⁴⁶⁾.

La filosofía actual de las guías clínicas en el estudio de imagen del RVU+/-UTI se basa en la identificación de PNA, displasia renal, visualización de nuevas (adquiridas) cicatrices renales y en el cálculo de función diferencial entre ambos sistemas. La estimación del daño renal es graduado arbitrariamente y no hay una clasificación definitiva. El RVU de bajo grado (I-II) es poco propenso a desarrollar daño renal, puesto que es el reflujo que afecta al parénquima renal el que puede acabar desarrollando una nefropatía cicatricial ⁽⁴⁷⁾. El cambio de paradigma protocolario habitual “*bottom-up*” al “*top-down*” consistente en: primero realizar el escáner gammagráfico para detectar la afectación renal y posteriormente la CUMS para confirmar la presencia o ausencia del reflujo; puede ser una opción. El escáner DMSA posee una alta sensibilidad (80-88%) para la detección del RVU de alto grado, un alto valor negativo predictivo del 99% y un ratio de probabilidad negativa bajo (0.07). Por todo esto, el DMSA (incluso en fase aguda) es una buena opción, para la detección de un RVU grado III o mayor, demostrando, por tanto, un bajo riesgo de infradiagnóstico de RVU de alto grado con un DMSA normal ⁽⁴⁸⁾. Otro estudio que apoya el modelo “*top-down*” recomienda el uso conjunto de la ecografía reno-vesical junto al DMSA para la detección de anomalías renales o dilataciones ureterales. Con la asociación de ambas pruebas, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para los RVU de alto grado se incrementa más del 92% ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾. Sin embargo, en contraposición con lo anteriormente dicho, otro estudio demuestra el *hándicap* del modelo “*top-down*”; el cual no sólo falló en la identificación de un 33% de los niños con RVU de alto grado, sino que también incrementó el número de estudios de imagen realizados, comparativamente al modelo tradicional “*bottom-up*” ⁽⁵⁰⁾. Además añade que tras el primer episodio de ITU sintomático adquirido en la comunidad en neonatos, la mayoría de los estudios renales con RVU grado III tienen un DMSA inicial normal ⁽⁴⁹⁾. Un meta-análisis publicado recientemente muestra un escaso papel del DMSA en la detección de reflujo de alto grado, con una sensibilidad y especificidad del 79% y del 53%, respectivamente ⁽⁵⁰⁾. Por tanto, no recomienda emplear el DMSA como primera línea exclusiva en el estudio del RVU.

Mientras que el modelo “*top-down*” tiene la ventaja de identificar precozmente a pacientes con alteraciones renales presumiblemente por RVU de alto grado; el modelo “*bottom-up*” permite la identificación de otras uropatías tales como la duplicación ureteral, divertículos paraureterales o imágenes uretrales alteradas frecuentemente por la presencia de unas válvulas de uretra ⁽⁵¹⁾. Con todo esto, no debemos olvidar que el objetivo del diagnóstico por imagen es también confirmar la presencia de uropatías congénitas, puesto que son un factor de riesgo para el

desarrollo de infecciones de orina de repetición con el subsecuente daño renal. Otros beneficios del modelo “*top-down*” incluyen el descenso del número de cateterizaciones uretrales, la radiación ionizante en las gónadas, y el diagnóstico de un número de RVU de un grado tal que no provoca afectación renal y que por tanto debe considerarse el emplear medidas adicionales que puedan incrementar el consiguiente costo médico ⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, el DMSA es un procedimiento más costoso que la cistografía e incrementa la radiación en la fosa renal en detrimento de la pelvis. Además, los niños son más sensibles a la radiación que los adultos y la radiación en las gónadas femeninas en el DMSA, es inevitable. Otras desventajas del escáner gammagráfico es la no implementación de rutina en todos los hospitales, la necesidad de vía intravenosa, la sedación en niños no cooperativos, la falta de resultados tras la instauración del tratamiento inicial de la UTI y la imposibilidad de diferenciar la cicatriz congénita de la adquirida tras una PNA ⁽⁵²⁾. En consecuencia, la “*American Urological Association*” recomienda el empleo del DMSA en pacientes pediátricos seleccionados: a saber, aquéllos con sospecha de RVU de alto grado, edad menor de los dos años, alteraciones del estudio renal ecográfico, ITUs febriles recurrentes y niveles de creatinina sérica elevados ⁽⁵³⁾.

Sobre el tiempo adecuado para realizar el primer DMSA, hay varias teorías. En un estudio controlado y randomizado la primera gammagrafía la realizaban entre la segunda semana y los 112 días tras el episodio de ITU ⁽⁵⁴⁾. Si bien el DMSA es la prueba de imagen “*gold*” para el estudio de las cicatrices renales establecidas, es necesario la espera de entre 4 y 6 meses para reconocer las cicatrices permanentes en el parénquima renal ⁽⁵⁵⁾. Aunque un estudio, refleja que un 38.2% de los niños de la muestra, mostraban defectos de captación persistentes en el DMSA a los 6 meses y que bajó al 17.6% a los 12 meses tras el episodio de ITU ⁽⁵⁶⁾. Como alternativas, otros estudios proponen al SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* – Tomografía de emisión por fotón único) como estudio más sensible para la detección de defectos de captación renales. Las desventajas de esta técnica es que descubre un porcentaje mayor de verdaderos positivos a expensas de un importante número de falsos positivos ⁽⁵⁷⁾.

Una pregunta que ha intentado esclarecerse durante la última década es qué papel tiene el DMSA como factor predictor para el desarrollo de una nefropatía. Varios estudios han tratado de identificar los factores de riesgo que predisponen a los pacientes con ITU para presentar RVU, ITUs recurrentes, nefropatía cicatricial, deterioro de la función renal, así como revelar la resolución espontánea o mejora del reflujo. Todo ello, podría ayudar a la toma de decisiones terapéuticas tales como mantener la profilaxis antibiótica, programar una pronta cirugía o retirar la profilaxis y ver evolución. Entonces, ¿puede el DMSA en fase aguda tras una ITU febril prever la formación de futuras cicatrices en el parénquima renal que conlleven una pérdida de función de la misma? Recordemos el estudio ya descrito de *Swerkersson et al.* ⁽²⁶⁾ y sus conclusiones de que el grupo mayoritario es aquél en el cual no se observan cambios en los DMSA evolutivo; y que aquellos DMSA anormales de inicio tenían una mayor posibilidad de mostrar un empeoramiento en el escáner posterior y que éste se relacionaba directamente con RVU de mayor grado.

En otro estudio realizado por *Szlyk GR, Williams SB et al.* quisieron comprobar la aparición de nuevos cambios inflamatorios o cicatriciales en el parénquima renal ante la aparición de ITUs recurrentes en pacientes diagnosticados de

RVU y con tratamiento antibiótico profiláctico ⁽⁵⁸⁾. El estudio prospectivo se conformó con una muestra de 38 pacientes (edad media de la muestra: 4 años) con un total de 62 unidades renales refluyentes con al menos un episodio de ITU y recibiendo actual tratamiento ATB profiláctico. No todos los pacientes tuvieron síndrome febril asociado (84%), el resto mostraron únicamente sintomatología del tracto urinario bajo. El 50% de los casos estaban diagnosticados previamente (bien por cistografía miccional o nuclear) de RVU leve (grados I-II); 29% de moderado; y el 21% de severo (grado IV-V). Tras el episodio de ITU, confirmado mediante urocultivo adecuadamente recogido y medido, en todos los casos se realizó un DMSA entre las 3 y las 6 semanas post para identificar afectación inflamatoria en el parénquima renal. Para evitar confusión entre nueva afectación renal tras los episodios de PNA y la preexistente, aquellos pacientes que mostraron afectación en el DMSA post ITU debían de tener ya realizado un estudio de medicina nuclear previo para poder comparar. En aquellos pacientes con DMSA normal tras el episodio de ITU, no era necesario estudio nuclear previo. Todos los DMSA analizados fueron estudiados por el mismo especialista.

De los resultados se desprende que de los 38 pacientes, sólo 14 (37%) tenían un estudio DMSA previo alterado y únicamente en 1 caso se demostró nuevo daño renal tras el último episodio de ITU a pesar de la profilaxis. De la muestra restante de 24 pacientes (63%) sin alteraciones en el DMSA previo, tres casos (12.5%) manifestaron nuevas alteraciones en el DMSA de control. Según la lateralidad, en los casos de RVU bilateral, 2 pacientes mostraron evolución del daño renal y el mismo número cuando se trataba de un reflujo a un solo sistema. En resumen, el 10.5% de la muestra (4 casos en total) mostraron nuevo daño renal tras el episodio de ITU. El 17% de la muestra requirió corrección quirúrgica de su reflujo por aparición de ITUs recurrentes a pesar del tratamiento médico profiláctico. El resto mantuvo tratamiento ATB. El grupo estudiado mayormente asociaba síndrome febril y seguramente esta fue una causa del envío a un hospital de referencia para completar pruebas. El impacto real de un posible daño renal causado por ITUs recurrentes puede estar infraestimado al obviar aquellos casos afebriles ⁽⁵⁹⁾. Además, no se realizó agrupación del daño renal causado según graduación del RVU.

Otros estudios han publicado que los niños afectos de reflujo y que han presentado una ITU febril con un DMSA en fase aguda con imagen alterada, tienen una mayor probabilidad de desarrollar una NC permanente a los 6 meses del primer episodio, que aquéllos sin RVU ⁽⁵³⁾. Esta nefropatía conlleva un deterioro de la función renal, definida como una disminución del 12% o más de la tasa estimada de filtrado glomerular ajustada a la edad y talla corporal del paciente, aparición de nuevas imágenes cicatriciales en la gammagrafía, una disminución en al menos el 7% de la función diferencial entre ambos sistemas, o una combinación de alguna de ellas ⁽⁶⁰⁾. En un modelo animal, se logró correlacionar el área de afectación de la PNA, medido mediante DMSA, con la posibilidad de desarrollar una nefropatía cicatricial ⁽⁶¹⁾. Sin embargo, parece ser importante diferenciar a los pacientes con ITUs espontáneas, de aquéllos con ITUs recurrentes favorecidas por un RVU subyacente y que acaban desarrollando daño renal ⁽⁶²⁾. El grado de NC es un factor de riesgo para el deterioro posterior de la función renal ⁽⁶³⁾. Un DMSA alterado, realizado durante el episodio de ITU febril o posteriormente, es un factor predictivo negativo para la resolución espontánea del reflujo, independientemente del grado. Un estudio reportó tasas de resolución del reflujo a los 2 años, del 13% en aquellos niños con gammagrafía alterada al inicio y del 53% en aquéllos con DMSA normal ⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾.

Por lo tanto, el DMSA parece tener un papel predictor en la evolución de la nefropatía si se dispone de una prueba de imagen de inicio previamente a la aparición de ITUs febriles recurrentes con RVU de alto grado. La duda es si el empeoramiento es debido mayoritariamente al grado de displasia renal de base o a la afectación progresiva parenquimatosa post infecciosa ⁽⁶⁶⁾. Por esto, el modelo “*top-down*” basado en la gammagrafía puede ser de mayor utilidad que el modelo clásico (CUMS primero) para el seguimiento y evolución de la nefropatía y función renal ⁽⁶⁷⁾. (Ver FIGURA 3: protocolo de manejo de ITU/RVU basado en modelo “*top-down*”).

CONCLUSIONES

Las infecciones del tracto urinario suponen un número importante de consultas en los servicios de pediatría sobre todo por debajo del primer año de vida. Tras ellas pueden subyacer varias causas aunque son las malformaciones y el reflujo vesicoureteral congénitos quienes tienen un mayor protagonismo.

El “modelo” unirrenal permite valorar individualmente el grado de crecimiento renal tras las agresiones producidas por las infecciones y el reflujo. Estudios demuestran una disminución del ritmo de crecimiento renal estadísticamente significativa si se asocian el RVU y las ITUs; aunque en los reflujos de alto grado no puede despreciarse el papel que juega en muchos casos, la displasia de base asociada a estos reflujos, que va a conllevar desde el inicio unos riñones pequeños y mal funcionantes.

Varios estudios analizan la relación entre el reflujo, el desarrollo de pielonefritis y el daño renal permanente demostrando que hay una relación significativa entre los RVU de mayor grado y el daño renal. Según sexos, en varones el reflujo es una variable independiente para la asociación con el daño renal, especialmente en aquéllos menores de 6 meses; mientras que en las mujeres lo son los niveles de PCR en su primera ITU febril más la presencia de reflujo.

El papel de la profilaxis antibiótica para evitar la infecciones febriles recurrentes está en entredicho. A pesar de una correcta profilaxis puede no evitarse la aparición de nuevas ITUs febriles, sobre todo si hay asociados otros factores predisponentes como el reflujo. Es por esto que el diagnóstico precoz y el correcto tratamiento de las mismas es clave para evitar la progresión de la nefropatía por reflujo. Instruir a los padres y familiares en detectar lo más pronto posible los síntomas de una ITU, parece ser el método más importante para proteger la función renal de estos pacientes a largo plazo.

El escáner gammagráfico-DMSA es una prueba sencilla, sensible y útil para el diagnóstico, valoración y seguimiento de la patología vascular, inflamatoria y cicatricial renal. El modelo “*top-down*” centraliza en el DMSA la valoración del daño renal progresivo al ser la prueba inicial y evolutiva en estos pacientes. Los defensores de este modelo justifican que pueden ser diagnosticados los casos de daño renal por PNA sin reflujo asociado que, de otra manera, serían obviados por la CUMS. Sin embargo, los detractores afirman que siguiendo ese modelo, las malformaciones

congénitas de la vía urológica pueden pasar desapercibidas y no recibir el tratamiento adecuado. Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre los RVU de moderado-alto grado junto a al menos 2 episodios de ITU febril, con un empeoramiento de la imagen gammagráfica evolutiva de estos pacientes. La pérdida de función renal en el paciente pediátrico con una esperanza de vida aún larga, puede conllevar la aparición de comorbilidades importantes que reduzcan de manera importante su calidad de vida. Es por todo ello, que el estudio y control para evitar la progresión de la nefropatía cicatricial es la clave para permitir una vida lo más normalizada y saludable posible para estos pacientes.

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES, GRÁFICOS Y TABLAS

FIGURA 1. Comparación entre los 3 grupos de progresión del daño renal respecto a los parámetros clínicos estudiados en la primo infección del TU, número de ITUs recurrentes, daño renal en el primer DMSA y presencia/grado de RVU ⁽²⁶⁾

	Progression (n = 20)	Regression (n = 20)	Unchanged (n = 63)	p value
Gender, boys n (%)	10 (50%)	9 (45%)	27 (43%)	0.75
Index UTI				
Age, months median (range)	5.5 (1.3–16.0)	4.6 (0.5–22.0)	6.5 (0.3–21.4)	0.70
CRP, highest, mg/median (range)	135 (23–430)	110 (5–210)	120 (5–300)	0.32
Bacterial species				
<i>E.coli</i> , n (%)	12 (60%)	18 (90%)	55 (87%)	0.013
Non- <i>E.coli</i> sp.	8	2	8	
Recurrent febrile UTI, n (%)	13 (65%)	2 (10%)	19 (30%)	<0.001
Renal damage at index DMSA scan, n (%)				
Minor	5 (25%)	11 (55%)	37 (59%)	0.048
Moderate	9 (45%)	7 (35%)	11 (17%)	
Pronounced	6 (30%)	2 (10%)	15 (24%)	
VUR, n (%)				
no VUR	1 (5%)	14 (70%)	23 (37%)	<0.001
VUR grade I to II	3 (15%)	2 (10%)	9 (14%)	
VUR grade III to V	16 (80%)	3 (15%)	29 (46%)	
VCUG not done		1	2	

UTI urinary tract infection, CRP C-reactive protein, sp. species, DMSA dimercaptosuccinic acid, VUR vesicoureteral reflux, VCUG voiding cystourethrography

FIGURA 2. Relación entre el riesgo de formación de cicatrices renales y número de ITUs ⁽³⁴⁾

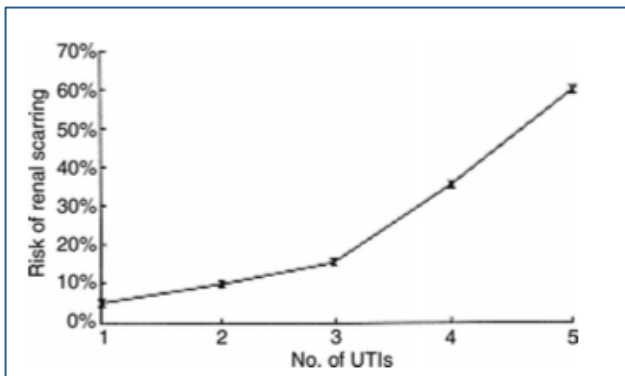
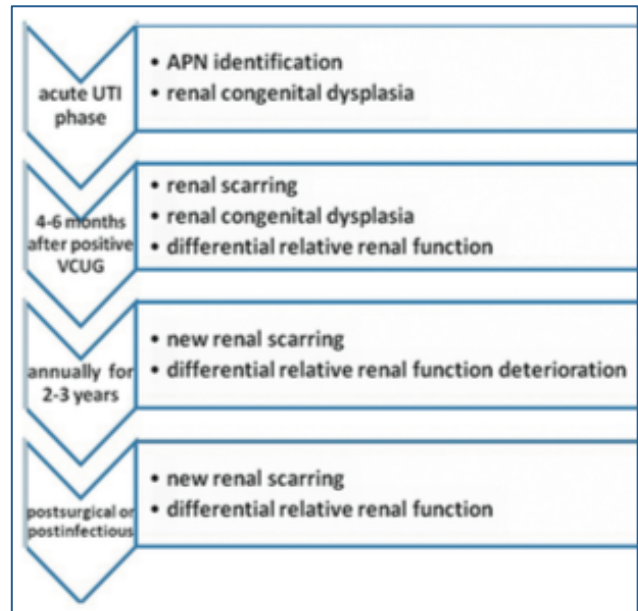


FIGURA 3. Protocolo de manejo de ITU/RVU basado en modelo “top-down” ⁽⁴⁸⁾



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ross I, Hyeong JA, Roelof B, Barber T, Huynh V, Rockette A, Popovic M, Chen JJ, Steinhardt G. Sonographic assessment of the effect of vesicoureteral reflux and urinary tract infections on growth of the pediatric solitary Kidney. *J Ped Urol* 2015; 11: 145.e1-145.e6
- 2- Srivastava RN, Pankaj H. Urinary tract infection. *Pediatric nephrology*. Fifth edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2011.p.273-300
- 3- Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilatación (UTD clasificación system). Hiep T. Nguyen, Carol B. Benson, Bryann Bromley, Jeffrey B. Campbell, Jeanne Chow, B. Coleman, C. Cooper J. Crino, K. Darge, C.D. A. Herndon, A. O Odibo, Michael J. G Somer, D. R. Stein. *Journal of Pediatric Urology*(2014) 10, 982-999
- 4- Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr*, 119: 578, 1991
- 5- Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 57-68
- 6- Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010; 184: 265-73
- 7- Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 367-70
- 8- Cooper CS. Individualizing management of vesicoureteral reflux. *Nephrourol Mon.* 2012; 4: 530-4
- 9- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Peds* 2011;128: 595e610
- 10- Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversis in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1197-208
- 11- Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol* 2017, Jul 5. Doi: 10.1007
- 12- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 312: 159, 1985
- 13- Roberts JA, Ruth JK, Dominique GJ, Lewis RW, Kaak B, Baskin G. Immunology of pyelonephritis in the primate model. V. Effecto of Superoxide dismutase. *J Urol*, 1982 128: 1394
- 14- Londe S. Cause of hipertensión in the Young. *Pediatr Clin North Am*, 25: 55, 1978
- 15- American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Infection: practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103:847
- 16- De Baker R, Maxted W, Maylath J y col. Relation of age, sex and infection tp reflux. Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol*: 1966; 95: 27

- 17- Ross I, Hyeong JA, Roelof B, Barber T, Huynh V, Rockette A, Popovic M, Chen JJ, Steinhardt G. Sonographic assessment of the effect of vesicoureteral reflux and urinary tract infections on growth of the pediatric solitary Kidney. *J Ped Urol* 2015; 11: 145.e1-145.e6
- 18- Adibi A, Adibi I, Khosravi P. Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australas Radiol* 2007;5 1:555e9
- 19- Fanos V, Sinaguglia G, Vino L, Pizzini C, Portuese A. Multicystic dysplastic kidney and contralateral vesicoureteral reflux. *Minerva Pediatr* 2001; 53:95
- 20- Miller DC, Rumohr JA, Dunn RL, Bloom DA, Park JM. What is the fate of the refluxing contralateral kidney in children with multicystic dysplastic kidney. *The Journal of Urology* (2014); 172, 1630-4
- 21- Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 2): 1017e8
- 22- Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1): 726e30
- 23- Campbell-Walsh. *Urología Tomo 4. Sección XVII: urología pediátrica. Capítulo 117: reflujo y megauréter. Páginas 3423-81*
- 24- Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol* 2007; 178(2):647e51. discussion 650e1
- 25- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole T and Woolf AS: Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 739
- 26- Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol* 2017, Jul 5. Doi: 10.1007
- 27- Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008; 121(6)
- 28- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 626 – 632
- 29- Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008; 122(5): 1064 –1071
- 30- Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008; 179(2):674 – 679
- 31- Craig J, Simpson J, Williams G. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009; 361(18): 1748 –1759
- 32- Brandström P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children, part III: urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010; 184(1): 286 –291
- 33- National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment, and Long-term management: NICE Clinical Guideline 54. London, England: National Institute for Health and

- Clinical Excellence; 2007. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11819/36032/36032.pdf. Accessed March 14, 2011
- 34- Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1987; 1(4): 713–729
 - 35- Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol*, 11: 108, 1997
 - 36- Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management. Roupakias S, Sinopidis X, Tsikopoulos G, Spyridakis I, Karatza A, Varvarigou A. *Minerva Urologica e Nefrologica.* 2017; 69 (2): 144-52
 - 37- Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 20017; 20: 83-7
 - 38- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febril infants and Young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52
 - 39- Shaikh N, Hoberman A, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Identifying children with vesicoureteral reflux: a comparison of 2 approaches. *J Urol* 2012; 188: 1895-9.
 - 40- Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in febril infants and Young children. *Am Fam Physician* 2012; 86: 940-6
 - 41- Sheu JN, Wu KH, Chen SM, Tsai JD, Chao YH, Lue KH. Acute 99mTc DMSA scan predicts dilating vesicoureteral reflux in young children with a first febrile urinary tract infection: a population-based cohort study. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 163-8
 - 42- Greenfield SP, Chesney RW, Carpender M, Moxey-Mims M, Nyberg L, Hoberman A, et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol* 2008; 179: 405-7
 - 43- Szymanski KM, Oliveira LM, Silva A, Retik AB, Nguyen HT. Analysis of indications for ureteral reimplantation in 3738 children with vesicoureteral reflux: a single institutional cohort. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 601-10
 - 44- Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 551-61
 - 45- Chertin B, Kocherov S, Chertin L, Natshch A, Farkas A, Shenfeld OZ, et al. Endoscopic bulking materials for the treatment of vesicoureteral reflux: a review of our 20 years of experience and review of the literatura. *Adv Urol* 2011: 309626
 - 46- Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Valentini N, Marte A, Lama G. Long-term evolution of renal damage associated with unilateral vesicoureteral reflux. *J. Urol* 2007; 178 (3 Pt 1): 1043-7
 - 47- Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, et al. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening and treatment. *Eur Urol* 2012; 61: 773-82
 - 48- National institute for health and clinical excellence (NICE) guideline. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long term management. Internet. Available from: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf (cited 2016, Jul 26)
 - 49- Simou E, Giapros V, Fotopulos A, Aasioti M, Papadopoulou F, Serbis A, et al.

- Implications of 99m Tc DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. *Pediatrics* 2009; 124: 881-7
- 50- Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgatzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta analysis. *Pediatrics* 2011; 128:e 169-79
 - 51- Ristola MT, Hurme T. NICE guidelines for imaging studies in children with UTI adequate only in boys under the age of 6 months. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 215-22
 - 52- Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, et al. Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febril urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 51:23
 - 53- Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010; 184: 1134-44
 - 54- Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren r, chesney rW, *et al.* The RIVUR Trial: Profile and Baseline clinical associations of children With Vesicoureteral Reflux. *Pediatrics* 2013; 132:34-45
 - 55- Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr nephrol* 2011; 26:1967-76
 - 56- Agras K, Ortapamuk H, naldoken S, Tuncel a, atan a. resolution of cortical lesions in on serial renal scans in children with acute pyelonephritis. *Pediatr radiol* 2007; 37:153-8
 - 57- Rossleigh MA, farnsworth rH, leighton DM, Yong JI, rose M, christian cl. Technetium-99m dimercaptosuc- cinic acid scintigraphy studies of renal cortical scarring and renal length. *J nucl Med* 1998; 39:1280-5
 - 58- Szlyk GR, Williams SB, Majd M, Belman AB, Rushton HG. Incidence of new renal parenchymal inflammatory changes following breakthrough urinary tract infection in patientes with vesicoureteral reflux treated with antibiotic prophylaxis: evaluation by technetium dimercapto-succinic acid renal scan. *Journal of Urology*; 2003 (170); 1566-1569
 - 59- Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. Cessation of prophylactic antibiotic for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2001; 166: 1465
 - 60- Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Bachelard M, Sillén U. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009; 181:2277-83
 - 61- Pohl HG, rushton Hg, Park JS, Chandra R, Majd M. Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: the piglet model of reflux and acute experimental pyelone- phritis. *J Urol* 1999; 162:815-20
 - 62- Nakamura M, Moriya K, Mitsui T, Tanaka H, Nonomura K. Abnormal dimercapto-succinic acid scan is a predictive factor of breakthrough urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009; 182:1694-7
 - 63- Chen MJ, Cheng Hl, Chiou YY. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-ureteral reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study. *PloS one* 2013; 8:e57954
 - 64- Nepple KG, Knudson MJ, Austin Jc, Cooper CS. Abnormal renal scans and decreased early resolution of low grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180:1643-7

- 65- Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol* 2010; 183:1177-84
- 66- Vernon SJ, Coulthard Mg, Lambert HJ, Keir MJ, Matthews Jn. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *BMJ* 1997; 315:905-8
- 67- Soylu A, Demir BK, Turkmen M, Bekem o, Saygi M, Cakmakci H, *et al.* Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr nephrol* 2008; 23:2227-32
-