

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LAS TUNAS
FILIAL DE PUERTO PADRE

**DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO DE LA INFECCIÓN
URINARIA FEBRIL EN LA PRIMERA INFANCIA**

AUTOR: Dr. Ángel Manuel Tundidor Bermúdez*

***Especialista de II Grado en Urología**

Profesor Asistente

“No hay un asunto en el que haya tan poca uniformidad de opinión y tanta confusión como la naturaleza y el probable curso de la infección renal. La literatura sobre el tema, tanto en cantidad como en complejidad, nos deja estupefactos. Pensamos que quien haya intentado dominarla, se habrá convencido de la realidad de que más probablemente pueda confundir al lector que arrojarle luz.”

CABOT Y CRABTREE, 1916¹

El diagnóstico positivo de la infección urinaria febril (IUF) en la primera infancia (niño menor de 3 años con fiebre de origen desconocido) se sustenta en el hallazgo de hiperleucocituria y bacteriuria significativa. Tan importante como este lo es el diagnóstico topográfico, toda vez que la localización del proceso infeccioso en el parénquima renal exige un tratamiento y un seguimiento diferenciados, con el objetivo de prevenir las graves complicaciones derivadas de la agresión bacteriana y la respuesta inflamatoria del huésped.

En los comienzos del siglo XX, la presencia de piocitos en la orina (piuria microscópica), en un niño pequeño, bastaba para diagnosticar una infección del tracto urinario (ITU); y su asociación con fiebre y leucocitosis, para localizarla en el tracto urinario superior (“pielitis”)²⁻⁷. Ulteriormente, los estudios patológicos demostraron lo incorrecto del término, el que fue finalmente sustituido por “pielonefritis”^{3,6,8,9}. De manera progresiva, al diagnóstico de la pielonefritis aguda (PNA) se incorporaron la eritrosedimentación y, más adelante, otros marcadores como la deshidrogenasa láctica (LDH)¹⁰⁻¹² y la proteína C reactiva (PCR)^{11,13-15}. La superioridad de esta última hizo abandonar muy pronto el uso de la referida enzima.

También efímero fue el empleo, en la primera infancia, de la técnica del urocultivo post lavado vesical mediante sonda (Prueba de Fairley), la cual consideraba que la orina infectada finalmente obtenida provenía del tracto urinario superior¹².

Paralelamente se desarrollaron estudios inmunológicos con vistas a identificar bacterias recubiertas por anticuerpos, aceptadas como índice seguro de infección renal^{12,14,16-20}.

El empleo de la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico unido a tecnecio 99 metaestable (G-DMSA), para la evaluación de infantes con ITU, comenzó a fines de la década de los 70 e inicios de la de los 80 del siglo XX^{21,22}. Desde entonces, la G-DMSA se ha continuado empleando como un importante elemento adicional de diagnóstico. Al ser comparada con otros estudios de laboratorio e imaginológicos, demostró poseer la mayor sensibilidad entre los estudios de imágenes (75%-100%), y una alta especificidad (81%-92%), para el diagnóstico de PNA²³⁻³³.

El ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado es removido del flujo sanguíneo por las células tubulares renales, a través de la circulación renal pericapilar. El marcador se concentra en las células de los túbulos proximales y proporciona una imagen funcional del tejido de la corteza renal. La captación del marcador está determinada por el flujo sanguíneo intrarrenal y el transporte a través de la membrana de las células de los túbulos proximales. En procesos infecciosos en que se produce edema peritubular con aumento de la presión intersticial, se altera de algún modo el flujo regional y, por ende, la distribución intrarrenal del DMSA., lo que

da como resultado áreas fotopénicas en el parénquima renal^{26,34}. Estos defectos de perfusión pueden demostrarse en las primeras 4-6 semanas de iniciada la pielonefritis³⁵.

Estudios sobre PNA experimental en animales confirmaron la alta sensibilidad (80-91%) y especificidad (91-100%) de la G-DMSA al compararla con el *patrón de oro* indiscutible para el diagnóstico de la enfermedad: la biopsia renal (patrón no aplicable en la clínica por razones obvias)³⁶⁻⁴⁰. Al extrapolar estos hallazgos a la clínica pediátrica, la G-DMSA comenzó a emplearse masivamente como *patrón de oro* para el diagnóstico topográfico en niños con IUF⁴¹⁻⁶⁷.

Este nuevo paradigma trajo consigo polémicos corolarios, como son:

- La existencia de cistitis febriles (7%-62% de las IUF), puesto que, desde esta concepción, las G-DMSA negativas son interpretadas (y los pacientes tratados) como ITU bajas (cistitis)^{42,46,48,50,51,53-55,58,60,62,64,66-85}.
- Menor sensibilidad y especificidad del laboratorio estándar para el diagnóstico topográfico de la IUF^{43,46,54,55,60,62,66,72,75,86-92} (cuadro I).

CUADRO I
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL LABORATORIO ESTÁNDAR EN COMPARACIÓN
CON LA GAMMAGRAFÍA DMSA

Estudio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Leucograma	27-89	27-76
Eritrosedimentación	32-100	8-81
Proteína C reactiva	56-100	8-86

- PNA con urocultivo negativo (9% – 38%)^{62,93-96}. En estas series llama la atención tanto el alto porcentaje como la no identificación de las causas de tal negatividad, dentro de las usualmente reconocidas⁹⁶ (cuadro II).

CUADRO II

CAUSAS RECONOCIDAS DE ITU CON UROCULTIVO NEGATIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Empleo de antimicrobianos antes de la toma de muestra • Polaquiuria intensa • Orinas altamente diluidas • Microorganismos fastidiosos

Asimismo sorprende el no empleo de medios alternativos para identificar la bacteriuria³⁴ (cuadro III).

CUADRO III

MEDIOS ALTERNATIVOS (MICROSCÓPICOS) PARA DEMOSTRACIÓN DE BACTERIURIA

- Tinción de Gram
- Microscopía de campo oscuro
- Microscopía de campo brillante
- Microscopía de contraste de fase

- Se pone en duda la existencia de la “hiperleucocituria febril”. Este concepto, mal llamado “piuria febril”, parte de los estudios de Hogg⁹⁷ (1987) y Turner y Coulthard⁹⁸ (1995), quienes demostraron la presencia de un número elevado de leucocitos urinarios en lactantes febriles con urocultivo negativo, a los cuales no se les diagnosticó ITU, pero en los que la G-DMSA (no realizada) pudiera haber demostrado PNA.

Igualmente surgieron importantes objeciones al empleo de la G-DMSA como *patrón de oro* para el diagnóstico de la PNA:

- Este paradigma se sustenta en la extrapolación a humanos de hallazgos en PNA experimentales en animales. Si bien la estructura del riñón del animal de experimentación (cerdo) semeja la del riñón infantil, no es posible asegurar su total similitud. De igual modo, no existe garantía de que la magnitud del inóculo, así como la urodinamia y los mecanismos de defensa del animal, reproduzcan los presentes en el huésped humano.
- Da un mayor valor a los signos de inflamación local que a los de respuesta inflamatoria sistémica. De hecho, desconoce la utilidad de estos últimos para diferenciar la inflamación de víscera maciza (riñón) y la de víscera hueca (vejiga)^{71,82}.
- La sensibilidad reconocida de la G-DMSA resulta insuficiente para diagnosticar una enfermedad cuya gravedad no admite margen de error⁴⁰. Puesto que se basa exclusivamente en la función tubular, una infección limitada inicialmente a las papilas y a la médula no será evidenciada por este estudio^{75,86,99}. Además, la G-DMSA no es capaz de diferenciar la PNA y las cicatrices renales^{89,100}.
- El riesgo inherente a las radiaciones^{82,89,100,101}.
- Su costo y su limitada disponibilidad^{51,82,89,100,101}.

Las bondades y limitaciones de la G-DMSA han llevado a unos a continuar con su empleo como *patrón de oro* o como elemento adicional para el diagnóstico de la PNA, mientras que otros han tratado de encontrar un medio alternativo, ya sea clínico, humoral o imaginológico.

Un grupo de autores e instituciones ha vuelto a los orígenes, al considerar toda IUF como PNA en el grupo etario que nos ocupa^{34,102-105}.

CUADRO IV

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO POR OTROS INDICADORES DE LABORATORIO

— Indicadores de disfunción tubular

- N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG)^{106,107}
- Beta 2 microglobulina (beta 2M)¹⁰⁷
- Alfa1-microglobulina (alfa1-M)^{79,108,109}
- Proteinuria tubular incompleta¹¹⁰
- Proteína unida al retinol (RBP)⁷⁹
- Proteína de células club o células de Clara (CC16)⁷⁹
- Cistatina C⁸¹
- Índice Na/K urinario^{96,111}

— Reactantes de fase aguda

- Citoquinas
 - Interleucina-6 (IL-6)^{71,74,89,109,112-118}
 - Interleucina-8 (IL-8)^{71,74,109,112-115,117}
 - Interleucina-1 (IL-1)^{76,89,109,114,117}
 - Factor de necrosis tisular (TNF)⁸⁹
- **Procalcitonina**^{68,72,73,80,87-90,92,100,109,117,119-126}
- Otros productos leucocitarios
 - Complejo elastasa polimorfonuclear-a(1)-antitripsina (E-a(1)-Pi)^{86,109}
 - Lipocalina de neutrófilos asociada a gelatinasa (NGAL)^{81,84,127,128}
- Otros reactantes de fase aguda
 - Dímero D⁸⁵

— Índices leucocitarios

- Índice neutrófilos/linfocitos¹²⁹
- Índice delta de neutrófilos (DNI)⁸³

Otro grupo numeroso se ha dedicado a la búsqueda, y mayoritariamente a la comparación con la G-DMSA, de nuevos indicadores inflamatorios, entre los que destaca la procalcitonina. La sensibilidad y la especificidad de este indicador superan las de la proteína C reactiva, por lo que ha sido propuesto como su sustituto en el marco del laboratorio estándar (cuadro IV).

Un tercer grupo ha cifrado sus esperanzas en el empleo de otros estudios imaginológicos, aunque tomando como referencia la G-DMSA (cuadro V).

CUADRO V

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO POR OTROS ESTUDIOS IMAGINOLÓGICOS
<u>1985-2005:</u>
<ul style="list-style-type: none">● Ultrasonido (US) de escala de grises^{15,29,32,42,70,130,131}<ul style="list-style-type: none">▪ Aumento de volumen renal▪ Áreas corticales hiperecogénicas▪ Áreas corticales hipoecogénicas▪ Engrosamiento de la pelvis renal▪ Sensibilidad: 14%-98%
<u>1990-2010:</u>
<ul style="list-style-type: none">● US Doppler en colores^{69,131-138}<ul style="list-style-type: none">▪ Áreas focales de perfusión disminuida▪ Sensibilidad: 54%-87%▪ Especificidad: 81%-100%
<u>1996:</u>
<ul style="list-style-type: none">● Tomografía axial computarizada (TAC)¹³³<ul style="list-style-type: none">▪ Áreas de atenuación del parénquima renal disminuida, inmediatamente después de la inyección del contraste▪ Áreas de atenuación aumentada en vistas tardías
<u>2018:</u>
<ul style="list-style-type: none">● Resonancia magnética (RM)¹³⁹<ul style="list-style-type: none">▪ Cambios inflamatorios agudos en el parénquima renal en niños de 3 años en adelante, con IUF.<ul style="list-style-type: none">— RM: 100%— G-DMSA: 71%

Del reciente estudio de Bosakova et al.¹³⁹ derivan interesantes conclusiones:

1. La RM supera en sensibilidad a la G-DMSA.
2. La G-DMSA carece de sensibilidad suficiente para el diagnóstico topográfico de la IUF.
3. El 100% de las IUF correspondieron a PNA.

Queda por verificar estos resultados en una población representativa de menores de 3 años, de las que puedan extraerse conclusiones valederas. Si finalmente se demostrara que toda IUF en la primera infancia corresponde a una PNA, se darían por bien perdidos, ante la majestuosa

sencillez de la clínica, todos los esfuerzos y recursos así como el tiempo dedicados a la búsqueda de un mejor *patrón de oro* para el diagnóstico topográfico de la enfermedad.

Pero, en tanto se descubre este nuevo *Eldorado* y llega hasta el último rincón donde un pequeño pueda enfermar de una IUF, conviene no olvidar las palabras escritas por Hellerstein en 1995, en medio del boom de la G-DMSA: *“Al hacer recomendaciones para la evaluación y la conducta a seguir en niños con ITU, una de las suposiciones operacionales es que el menor de 2 años con IUF ($\geq 38^{\circ}C$) tiene PNA (es decir, no se requieren estudios imaginológicos corticales para el diagnóstico clínico de PNA).”*³⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cabot H, Crabtree EG. The etiology and pathology of nontuberculous renal infections. *Surg Gynec Obstet* 1916;23:495.
2. Fotheringham JT. Primary pyelitis in infants. *Can Med Assoc J* 1911 Dec;1(12):1155-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1579399/pdf/canmedaj00287-0038.pdf>
3. Chown G. Pyelitis in children. *Can Med Assoc J* 1924 Feb;14(2):115-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1707484/pdf/canmedaj00437-0063.pdf>
4. Dowler VB. Pyelitis in infancy and childhood. *Can Med Assoc J* 1925 Jan;15(1):41-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1707990/pdf/canmedaj00448-0079.pdf>
5. Wright HP. Pyelitis in infancy. *Can Med Assoc J* 1926 Jul;16(7):798-800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1709240/pdf/canmedaj00466-0100.pdf>
6. Wilson JR, Schloss OM. Pathology of so-called "acute pyelitis" in infants. *Am J Dis Child* 1929;38(2):227-40. doi:10.1001/archpedi.1929.01930080003001
7. Ray HH, Stevens WE, Moody EE. Pyelitis in children and infants. *Cal West Med* 1939 Mar;50(3):205-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1659900/pdf/calwestmed00357-0038.pdf>
8. Chown B. Pyelitis in infancy: a pathological study. *Can Med Assoc J* 1926 May;16(5):549-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1709008/>
9. MacGregor M. Pyelonephritis in children: an interim review of recent literature. *Postgrad Med J*. 1965 Aug;41(478):485-96.
10. Carvajal HF, Passey RB, Berger M, Travis LB, Lorentz Wb. Urinary lactic dehydrogenase isoenzyme 5 in the differential diagnosis of kidney and bladder infections. *Kidney Int*. 1975 Sep;8(3):176-84.
11. Málaga S, Matesanz JL, Diéguez MA, Creso M. Valor de la proteína C reactiva, láctico-dehidrogenasa urinaria y capacidad renal de concentración en el diagnóstico topográfico de la infección urinaria en la infancia. *An Esp Pediatr* 1978 Jun-Jul;11(6-7):485-96.
12. Lorentz WB, Resnick MI. Comparison of urinary lactic dehydrogenase with antibody-coated bacteria in the urine sediment as means of localizing the site of urinary tract infection. *Pediatrics* 1979 Nov;64(5):672-7.
13. Jodal U, Hanson LA. Sequential determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. *Acta Paediatrica Scand* 1976 May;65(3):319-22.
14. Wientzen RL, McCracken GH, Petruska ML, Swinson SG, Kaijser B, Hanson LA. Localization and therapy of urinary tract infections of childhood. *Pediatrics* 1979 Mar;63(3):467-74.
15. Khan F, Malik MA, Afzal K, Malik A, Khalid M. Renal biometry and serum C-reactive protein levels in the evaluation of urinary tract infections. *Indian J Nephrol* 2004;14:10-4.
16. Forsum U, Hjelm E, Jonsell G. Antibody-coated bacteria in the urine of children with urinary tract infections. *Acta Paediatrica Scand* 1976 Sep;65(5):639-42.
17. Hellerstein S, Kennedy E, Nussbaum L. Localization of the site of urinary tract infections by means of antibody-coated bacteria in the urinary sediments. *J Pediatr* 1978;92:188-93.
18. Pylkkanen J. Antibody-coated bacteria in the urine of infants and children with their first two urinary tract infections. *Acta Paediatrica Scand* 1978 May;67(3):275-9.
19. Kwasnik I, Klauber G, Tilton RC. Clinical and laboratory evaluation of the antibody-coated bacteria test in children. *J Urol* 1979 May;121(5):658-61.
20. Mancic J, Vlahovic-Svabic M, Jancovic M, Dotlic R, Jovanovic O, Peco. Antic A, et al. [Determination of the level of urinary tract infection in children by antibodies coating bacteria from urinary sediment]. *Srp Arh Celok Lek* 1994 Jul-Aug;122(7-8):217-9.
21. Handmaker H. Nuclear renal imaging in acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med* 1982 Jul;12(3):246-53.
22. Piccirillo M, Rigsby C, Rosenfield AT. Contemporary imaging of renal inflammatory disease. *Infect Dis Clin North Am* 1987 Dec;1(4):927-64.
23. Conway JJ. The role of scintigraphy in urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1988 Oct;18(4):308-19.
24. Tappin DM, Murphy AV, Mocan H, Shaw R, Beattie TJ, McAllister TA et al. A prospective study of children with first acute symptomatic E. coli urinary tract infection. Early 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid scan appearances. *Acta Paediatrica Scand* 1989 Nov;78(6):923-9.
25. Verboven M, Ingels M, Delree M, Piepsz A. 99mTc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. *Pediatr Radiol* 1990;20(7):540-2.
26. Domic H, Lagos E, Norero C. Cintigrafía renal con Tc99m DMSA (ácido dimercaptosuccínico) en pielonefritis aguda. *Rev Chil Pediatr* 1991 Jan-Feb;62(1):18-22.
27. Jakobsson B, Nolstedt L, Svensson L, Soderlundh S, Berg U. 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Paediatr Nephrol* 1992 Jul;6(4):328-34.
28. Jakobsson B, Soderlundh S, Berg U. Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1992;67:1338-42.

29. Kass EJ, Fink-Bennett D, Cacciarelli AA, Balon H, Pavlock S. The sensitivity of renal scintigraphy and sonography in detecting nonobstructive acute pyelonephritis. *J Urol* 1992 Aug;148(2 Pt 2):606-8.
30. Wallin L, Bajc M. Typical technetium dimercaptosuccinic acid distribution patterns in acute pyelonephritis. *Acta Paediatrica* 1993;82:1061-5.
31. Linné T, Fiture O, Escobar-Billing R, Karlsson A, Wikstad I, Aperia A et al. Functional parameters and 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1994 Dec;8(6):694-9.
32. Morin D, Veyrac C, Kotzki PO, Lopez C, Dalla Vale F, Durand MF et al. Comparison of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scintigraphy changes in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1999 Apr;13(3):219-22.
33. Wallin L, Helin I, Bajc M. Follow up of acute pyelonephritis in children by DMSA scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2001;26(5):423-32.
34. Hellerstein S. Urinary tract infections. Old and new concepts. *Pediatr Clin North Am* 1995 Dec;42(6):1433-57.
35. Tekgul S, Dogan HS, Erdem E, Hoebcke P, Kocvara R. Guidelines on Paediatric Urology 2015: European Association of Urology and European Society of Paediatric Urology. Disponible en: <http://www.uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
36. Rushton HG, Majd M, Chandra R, Yim D. Evaluation of 99mtechnetium-dimercapto-succinic acid renal scans in experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol* 1988 Nov;140(5 Pt 2):1169-74.
37. Parkhouse HF, Godley ML, Cooper J, Risdon RA, Ransley PG. Renal imaging with 99Tcm-labelled DMSA in the detection of acute pyelonephritis: an experimental study in the pig. *Nucl Med Commun* 1989 Jan;10(1):63-70.
38. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med* 1992 Apr;22(2):98-111.
39. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997 Feb;11(1):108-20.
40. Craig JC, Wheeler DM, Irwig L, Howman-Giles RB. How accurate is dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the diagnosis of acute pyelonephritis? A meta-analysis of experimental studies. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):986-93.
41. Verber IG, Strudley MR, Meller ST. 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan as first investigation of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1988 Nov;63(11):1320-5.
42. Biörqvinnson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and 99mTc-DMSA scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1991 Sep;157(3):539-43.
43. Melis K, Vandevivere J, Hoskens C, Vervaet A, Sand A, Van Acker KJ. Involvement of the renal parenchyma in acute urinary tract infection: the contribution of 99mTc dimercaptosuccinic acid scan. *Eur J Pediatr* 1992 Jul;151(7):536-9.
44. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992 Nov;148(5 Pt 2):1726-32.
45. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 1992 Nov;148(5 Pt 2):1746-9.
46. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994 Jan;124(1):17-20.
47. Ditchfield MR, Campo JF de, Nolan TM, Cook DJ, Grimwood K, Powell HR, Sloane R, Cahill S Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection. *AJR* 1994;162:1393-7.
48. Landau D, Turner ME, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Sep;13(9):777-81.
49. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995 Apr;9(2):221-6.
50. Stokland E, Hellström M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. Early ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Paediatrica* 1996 April;85(4):430-6. doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14055.x
51. Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 1997 Feb;27(2):159-65.
52. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific committee on radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999;29:160-74.
53. Martín Aguado MJ, Canals Baeza A, Vioque López J, Tarazona JL, Flores Serrano J. Gammagrafía con tecnecio-99m-ácido dimercaptosuccínico en el estudio de la primera infección urinaria febril del niño. *Anales Esp Pediat* 2000;52(1):23-30.
54. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001 Sep;16(9):733-8.
55. Biggi A, Dardanelli L, Cussino P, Pomero G, Noello C, Sernia O et al. Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001 Oct;16(10):800-4.
56. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R et al. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 2002 Dec;32(12):849-52.
57. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003 Apr;18(4):362-5.
58. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
59. Montini G, Zucchetto P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. *Pediatrics* 2009 Feb;123(2):e239-46.
60. Duarte Pérez MC, Piedra Bello M, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Hernández Robledo E. Hallazgos gammagráficos en niños con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 2010 abr-jun;82(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200005.
61. Mohkam M, Maham S, Rahmani A, Naghi I, Otokesh B, Raiati H et al. Technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in children with acute pyelonephritis: correlation with other imaging tests. *Iranian J Kid Dis* 2010;4(4):297-301.
62. Jaksic E, Bogdanovic R, Artiko V, Saranovic DS, Petrasinovic Z, Petrovic M et al. Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis. *Ann Nucl Med*. 2011 Jan;25(1):37-43. doi:10.1007/s12149-010-0431-5

63. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Imaging strategy for infants with urinary tract infection: a new algorithm. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):1046-52.
64. Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Díaz Álvarez M. Predicción de daño renal en pacientes con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 2011 abr.-jun;83(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
65. Printza N, Farmaki E, Piretzi K, Arsos G, Kollios K, Papachristou F. Acute phase 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in infants with first episode of febrile urinary tract infection. *World J Pediatr* 2012;8(1):52-6.
66. Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Hernández Robledo E. Gammagrafía renal en niños con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 2012 oct-dic;84(2):375-82. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000400006
67. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2013 Mar;131(3):e665-71.
68. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998 Dec;102(6):1422-5. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/102/6/1422>
69. El Hajjar M, Launay S, Hossein-Foucher C. Power Doppler sonography and acute pyelonephritis in children: comparison with Tc-DMSA scintigraphy. *Arch Pediatr* 2002;9:21-5.
70. Donoso G, Lobo G, Arnello F, Arteaga MP, Hevia P, Rosati P et al. Cintigrama renal DMSA en niños con primera pielonefritis aguda: correlación con exámenes de laboratorio, ecografía y la presencia de reflujo vesico-ureteral. *Rev Méd Chile* 2004;132(1):58-64.
71. Krzemiń G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpińska M, Sieniawska M et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit* 2004 Nov;10(11):CR593-7. Disponible en: http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_10/no_11/3093.pdf
72. Bigot S, Leblond P, Foucher C, Hue V, D'Herbomez M, Foulard M. Apport du dosage de la procalcitonine pour le diagnostic de pyélonéphrite aiguë de l'enfant. *Arch Pédiatrie* 2005;12(7):1075-80.
73. Güven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydn F, Güngör F, Akman S et al. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin? *Nucl Med Commun* 2006 Sep;27(9):715-21.
74. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 2006 Dec;36(5-6):276-82.
75. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007 Jul;22(7):1002-6.
76. Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrol* 2007 Oct;12(5):487-93.
77. Huang DT, Huang FY, Tsai TC, Tsai JD, Chiu NC, Lin CC. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007 Dec;40(6):513-7.
78. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):23-9. doi:10.1542/peds.2008-1192
79. Andersson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009 Aug;24(8):1533-8. doi:10.1007/s00467-009-1173-2
80. Sheu JN, Chang HM, Chen SM, Hung TW, Lue KH. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):2002-8. doi:10.1016/j.juro.2011.07.025
81. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2014 Nov;29(11):2181-9. doi:10.1007/s00467-014-2845-0
82. Acosta Moya EC, Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Díaz Álvarez MF. Estrategia de estudio en niños con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 2015;87(3):308-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000300006
83. Lee JW, Kim SH, Park SJ, Lee KH, Park JH, Kronbichler A et al. The value of delta neutrophil index in young infants with febrile urinary tract infection. *Sci Rep* 2017 Feb 7;7:41265. doi:10.1038/srep41265
84. Kim BK, Yim HE, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2017 Mar;32(3):477-84. doi:10.1007/s00467-016-3518-y
85. Lee JW, Her SM, Kim JH, Lee KH, Eisenhut M, Park SJ et al. D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2018 Jan 6. doi:10.1007/s00467-017-3843-9
86. Fretzayas A, Moustaki M, Gourgiotis D, Bossios A, Koukoutsakis P, Stavrinadis C. Polymorphonuclear elastase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatrics* 2000 Feb;105(2):E28. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/2/e28>
87. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001 May;20(5):507-11.
88. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2):e249-54.
89. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Ciftçi I et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2005 Oct;20(10):1445-8.
90. Nikfar R, Khotae G, Atae N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Intern* 2010;52(2):196-8.
91. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N. Diagnostic accuracy of the quantitative C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in urinary tract infections among infants and children. *Malays J Med Sci* 2013 Oct;20(5):40-6.
92. Xu RY, Liu HW, Liu JL, Dong JH. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol* 2014 May;14:45. doi:10.1186/1471-2490-14-45 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/14/45>
93. Levtschenko EN, Lahy C, Lévy J, Ham HR, Piepsz A. Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2001 Jun;16(6):503-6.
94. Tsao CH, Huang WS, Cheng CY, Wu SL, Lin YZ, Lin MH. Evaluation of culture negative acute pyelonephritis with 99mTc-DMSA renal scan in children. *Ann Nucl Med Sci* 2003;16:117-22.

95. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Sankar J, Ramnath B, Prahlad N. Evaluation of the use of DMSA in culture positive UTI and culture negative acute pyelonephritis. Indian Pediatr 2005 Jul;42(7):691-6.
96. Lee JH. Discrimination of culture negative pyelonephritis in children with suspected febrile urinary tract infection and negative urine culture results. Microbiol Immunol Infect 2017 Oct 25. pii:S1684-1182(17)30233-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118217302335>
97. Hogg RJ. A search for the "elusive" urinary tract infection in febrile infants. Pediatr Infect Dis J 1987;6(3):233-4.
98. Turner GM, Coulthard MG. Fever can cause pyuria in children. BMJ 1995;311:924.
99. Andrich MP, Majd M. Diagnostic imaging in the evaluation of the first urinary tract infection in infants and young children. Pediatrics 1992;90:436-41.
100. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2015 Jan 20;1. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009185.pub2/pdf>
101. Mantan M. Role of DMSA in pediatric UTI. Indian Pediatr 2006 Mar;43:270-1.
102. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring: a selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. Pediatr Clin North Am 1982;29:801-14.
103. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1987;1:713-29.
104. Verrier Jones K, Banerjee J, Boddy SA, Grier D, Jadresic L, Larcombe J et al. Institute for Health and Clinical Excellence. Guidelines on urinary tract infection in children, 2007. Disponible en: www.nice.org.uk/NICEmedia/pdf/CG54fullguideline.pdf.
105. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER et al. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. Pediatrics 2016 Dec;138(6) pii:e20163026. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940735>
106. Viganò A, Assael BM, Dalla Villa A, Gagliardi L, Principi N, Ghezzi P et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) and NAG isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. Clin Chim Acta 1983 Jun 15;130(3):297-304.
107. Jantausch BA, Rifai N, Getson P, Akram S, Majd M, Wiedermann BL. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase and beta-2-microglobulin in the diagnosis of urinary tract infection in febrile infants. Pediatr Infect Dis J 1994 Apr;13(4):294-9.
108. Mantur M, Kemoni H, Dabrowska M, Dabrowska J, Sobolewski S, Prokopowicz J. Alpha1-microglobulin as a marker of proximal tubular damage in urinary tract infection in children. Clin Nephrol. 2000 Apr;53(4):283-7.
109. Masaitis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. Clin Chim Acta 2017 Aug;471:286-91. doi:10.1016/j.cca.2017.06.003
110. Tasic V, Korneti P, Ristoska-Bojkovska N. Imaging of children with culture-negative acute pyelonephritis. Acta Paediatr. 2003;92:1228.
111. Jung SJ, Lee JH. Prediction of cortical defect using C-reactive protein and urine sodium to potassium ratio in infants with febrile urinary tract infection. Yonsei Med J 2016 Jan;57(1):103-10. doi:10.3349/ymj.2016.57.1.103
112. Tullus K, Fituri O, Burman LG, Wretling B, Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in the urine of children with acute pyelonephritis. Pediatr Nephrol 1994 Jun;8(3):280-4.
113. Tullus K, Fituri O, Linné T, Escobar-Billing R, Wikstad J, Karlsson A et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. Pediatr Radiol 1994;24(7):513-5.
114. Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O, Burman LG, Karlsson A, Wikstad J et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring. Acta Paediatr 1996 Feb;85(2):158-62.
115. Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O, Lu Y, Brauner A. Soluble receptors to tumour necrosis factor and interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. Acta Paediatr 1997 Nov;86(11):1198-202.
116. Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. Pediatr Nephrol 2008;23:429-33.
117. Mahyar A, Avazi P, Maleki MR, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani HR, Hashemi HJ et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. Korean J Pediatr 2013 May;56(5):218-23. doi:10.3345/kjp.2013.56.5.218.
118. Azab S, Zakaria M, Raafat M, Seief H. The combination of urinary IL - 6 and renal biometry as useful diagnostic tools to differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infection. Int Braz J Urol 2016 Jul-Aug;42(4):810-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006780/pdf/1677-5538-ibju-42-04-0810.pdf>.
119. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. Pediatr Nephrol 2002 Jun;17(6):409-12.
120. Tuerlinckx D, Vander Borgh T, Glupczynski Y, Galanti L, Roelants V, Krug B et al. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection? Europ J Pediatr 2005;164(10):651-2.
121. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. Curr Opin Infect Dis 2007 Feb;20(1):83-7.
122. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Kambouri K et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. Int Urol Nephrol 2009;41(2):393-9. doi:10.1007/s11255-008-9472-2
123. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S et al. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. Urology 2009 Apr;73(4):782-6. doi:10.1016/j.urology.2008.10.042
124. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. J Pediatr 2009;155(6):875-81.
125. Mahyar A, Avazi P, Ahmadi B, Daneshi-Kohan MM, Hashemi HJ, Dalirani R, Moshiri SA. Are serum procalcitonin and interleukin-1 beta suitable markers for diagnosis of acute pyelonephritis in children? Prague Med Rep 2014;115(1-2):16-23.
126. Bañuelos-Andrío L, Espino-Hernández M, Ruperez-Lucas M, Villar-Del Campo MC, Romero-Carrasco CI, Rodríguez-Caravaca G. Usefulness of analytical parameters in the management of paediatric patients with suspicion of acute pyelonephritis. Is procalcitonin reliable? Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2017 Jan-Feb;36(1):2-6. doi:10.1016/j.rem.2016.05.006

127. Ghasemi K, Esteghamati M, Borzoo S, Parvaneh E, Borzoo S. Predictive accuracy of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for renal parenchymal involvement in children with acute pyelonephritis. Electron Physician 2016 Feb 25;8(2):1911-7. doi:10.19082/1911
128. Forster CS, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. Pediatr Nephrol 2017 Mar;32(3):377-81. doi:10.1007/s00467-016-3540-0
129. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. Korean J Pediatr 2016 Mar;59(3):139-44. doi:10.3345/kjp.2016.59.3.139
130. Dinkel E, Orth S, Dittrich M, Schulte-Wissermann H. Renal sonography in the differentiation of upper from lower urinary tract infection. AJR Am J Roentgenol 1986;146:775-80.
131. Egli KD, Egli D. Color Doppler sonography in pyelonephritis. Pediatr Radiol 1992;22(6):422-5.
132. Winters W. Power Doppler sonographic evaluation of acute pyelonephritis in children. J Ultrasound Med 1996;15:91-6.
133. Dacher JN, Pfister C, Monroc M, Eurin D, LeDosseur P. Power Doppler sonographic pattern of acute pyelonephritis in children: comparison with CT. Am J Roentgenol 1996 Jun;166(6):1451-5.
134. Hitzel A, Liard A, Vera P. Color and power Doppler sonography versus DMSA scintigraphy in acute pyelonephritis and in prediction of renal scarring. J Nucl Med 2002;43:27-32.
135. Bykov S, Chervinsky L, Smolkin V. Power Doppler sonography versus Tc-99m DMSA scintigraphy for diagnosing acute pyelonephritis in children: are these two methods comparable? Clin Nucl Med 2003;28:198-203.
136. Halevy R, Smolkin V, Bykov S. Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. Pediatr Nephrol 2004; 19:987-91.
137. Stogianni A, Nikolopoulos P, Oikonomou I, Gatzola M, Balaris V, Farmakiotis D et al. Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and Tc-DMSA scintigraphy. Pediatr Radiol. 2007 Jul;37(7):685-90.
138. Brader P, Riccabona M, Schwarz T, Seebacher U, Ring E. Value of comprehensive renal ultrasound in children with acute urinary tract infection for assessment of renal involvement: comparison with DMSA scintigraphy and final diagnosis. Eur Radiol 2008 Dec;18(12):2981-9. doi:10.1007/s00330-008-1081-z
139. Bosakova A, Salounova D, Havelka J, Kraft O, Sirucek P, Kocvara R et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study. J Pediatr Urol 2018 Jun;14(3):269. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.02.014