

Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefroesclerosis en las infecciones urinarias

Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections

Dr. İsa Yılmaz^a, Prof. Dr. Harun Peru^b, Dra. Fatma H. Yılmaz^a,
Prof. Asist. Dr. Tamer Sekmenli^c, Prof. Asoc. Dr. İlhan Çiftçi^c y
Prof. Asist. Dr. Fatih Kara^d

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue investigar la relación entre reflujo vesicoureteral (RVU) y daño renal en pacientes con infección urinaria (IU) sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. El objetivo secundario, determinar si la proteína C-reactiva (PCR) actuaría como predictor de nefroesclerosis en las IU febriles.

Población y métodos. Estudio prospectivo; pacientes pediátricos con IU sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. Los análisis de laboratorio de rutina incluyeron hemograma completo, urea, creatinina, análisis de orina completamente automatizado, urocultivo y PCR. Se realizó ecografía urológica luego del diagnóstico de IU, cistouretrografía miccional tras seis semanas y gammagrafía renal estática con ácido dimercaptosuccínico marcado con ^{99m}Tc tras seis meses a todos los participantes.

Resultados. Participaron 47 niños con IU sin fiebre, 48 con primera IU febril y 61 con IU recurrente. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto de RVU y nefroesclerosis ($p=0,001$ y $p=0,011$, respectivamente). También hubo una diferencia estadísticamente significativa respecto de nefroesclerosis entre los pacientes con y sin RVU ($p=0,001$). Además, se estableció una diferencia estadísticamente significativa respecto de nefroesclerosis ($p<0,05$) en los pacientes con PCR cinco veces mayor o menor que el valor de corte aceptado (5 mg/dl).

Conclusión. La proporción de nefroesclerosis fue paralela a la frecuencia de RVU. Cuanto mayor era el grado de RVU, mayor era el daño renal. Se determinó una correlación positiva entre PCR elevada y nefroesclerosis, lo que señala esclerosis durante el diagnóstico de pielonefritis.

Palabras clave: reflujo vesicoureteral, niño, nefroesclerosis, infecciones urinarias.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e542>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e542>

- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas.
 - Departamento de Nefrología Pediátrica
 - Departamento de Cirugía Pediátrica.
 - Departamento de Salud Pública.
- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Konya, Turquía.

Correspondencia:

Dr. İsa Yılmaz:
drisayilmaz@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-10-2017
Aceptado: 19-2-2018

Cómo citar: Yılmaz I, Peru H, Yılmaz FH, et al. Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefroesclerosis en las infecciones urinarias. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e542-e547.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias, en especial en los niños menores de tres años, se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes.¹ En el 10% al 64% de los casos de pielonefritis aguda (PA) se notifica daño del parénquima renal, con casos de pacientes con infección recurrente y tratamiento inadecuado que presentan riesgos de morbilidad, tales como hipertensión e insuficiencia renal crónica (IRC).²

El reflujo vesicoureteral (RVU) es la anomalía detectada con más frecuencia en los pacientes pediátricos con infección urinaria (IU), con una incidencia del 30% al 50%, mientras que se observa nefroesclerosis en el 30% al 40% de los pacientes.^{3,4}

Por lo tanto, es necesario estudiar cada caso de IU pediátrica para determinar la presencia de RVU. Actualmente, la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid*, DMSA) es la mejor técnica de diagnóstico por imágenes disponible para detectar lesiones renales asociadas con la pielonefritis aguda.⁵ Se ha informado que la lesión renal detectada por gammagrafía con DMSA en el transcurso de una pielonefritis aguda, o después de esta, está estrechamente asociada con los resultados clínicos y de laboratorio al inicio de la enfermedad.⁶

A pesar de la disponibilidad de pruebas y técnicas de tratamiento avanzadas, es importante realizar un seguimiento atento de las infecciones en los pacientes con IU a

una edad temprana porque pueden producirse complicaciones graves. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el RVU y la lesión renal en pacientes con IU sin fiebre, una primera IU febril e IU recurrente. El objetivo secundario fue determinar si la proteína C-reactiva (PCR) en las IU febriles podría actuar como predictor de la nefrosclerosis.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio de diseño prospectivo se realizó en la División de Nefrología del Departamento de Pediatría de Selçuk Üniversitesi. El estudio original incluyó a pacientes con IU sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. Este estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de Selçuk Üniversitesi. Cada participante otorgó su consentimiento informado por escrito antes de la inscripción.

En el estudio se incluyó a los pacientes de entre 0 y 16 años de edad con IU diagnosticada por análisis de laboratorio, por ejemplo, hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, urocultivo, ecografía urológica, cistouretrografía miccional (CUM) y gammagrafía con DMSA marcado con ^{99m}Tc . Los criterios de exclusión fueron anomalías congénitas, enfermedades neurológicas, anomalías urológicas obstructivas y enfermedades sistémicas.

Se clasificó a los pacientes en IU sin fiebre (grupo 1), primera IU febril (grupo 2) o IU recurrente (grupo 3).

Se evaluaron el hemograma completo, la urea, la creatinina, el análisis de orina completamente automatizado, el urocultivo, la VSG y la PCR de los participantes. Se obtuvo una muestra de orina limpia de los pacientes que controlaban esfínteres y se utilizó una sonda en los pacientes que no los controlaban.

Se consideró la presencia de cistitis en los pacientes cuyos valores de temperatura corporal, neutrófilos, sedimentación y PCR se encontraban dentro de los intervalos normales. Todos los pacientes tenían uno o más de estos síntomas: disuria, estranguria, polaquiuria, tenesmo vesical, orina maloliente, incontinencia, hematuria y dolor suprapúbico, y sus urocultivos eran positivos. Los antibióticos orales fueron el único tratamiento administrado hasta que los urocultivos fueron negativos. Se consideró la pielonefritis en los pacientes con una temperatura corporal $\geq 38,5$ °C, una sedimentación ≥ 35 mm/hora, un valor de PCR ≥ 5 veces el valor de corte y un

urocultivo positivo. Se administraron antibióticos intravenosos durante al menos 48 horas después de un período sin fiebre hasta que los urocultivos y los valores de PCR fueron negativos, y se continuó con antibióticos orales durante 14 días. Los pacientes que tenían fiebre por primera vez y aquellos con IU recurrente recibieron un antibiótico oral profiláctico antes de la CUM. La profilaxis continuó durante al menos seis meses en los pacientes a los que se les diagnosticó RVU.

Además, junto con el diagnóstico de IU, a todos los participantes se les realizó una ecografía urológica y también una CUM seis semanas más tarde. Para la CUM, se realizó un sondaje vesical con una sonda de Foley conforme a la edad de los pacientes. Se evaluó el reflujo de manera radiográfica según el sistema de clasificación internacional. Se consideró reflujo de grado 1 si se observaba medio de contraste solamente en el uréter; de grado 2, si aparecía medio de contraste en los cálices renales pero el uréter no estaba dilatado; de grado 3, si el uréter y la pelvis renal presentaban dilatación leve pero los cálices no estaban romos; de grado 4, si los uréteres presentaban un trayecto levemente tortuoso, la pelvis renal estaba dilatada y los cálices, romos; y de grado 5, si los uréteres presentaban un trayecto significativamente tortuoso y la pelvis renal y los cálices estaban muy dilatados.

Después de seis meses, se realizó una gammagrafía renal con DMSA. A los pacientes se les hizo un seguimiento mensual en el policlínico mediante un análisis de orina completamente automatizado y un urocultivo. Los urocultivos de todos los pacientes fueron negativos hasta la obtención de la CUM y la gammagrafía renal estática con DMSA marcado con ^{99m}Tc .

Análisis estadísticos

Se utilizó el programa SPSS-15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para todos los análisis estadísticos. Los datos descriptivos se presentaron como media \pm DE. Se utilizaron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk para determinar si los datos tenían una distribución normal. Se analizaron todos los datos paramétricos con la prueba t de Student, mientras que los datos no paramétricos se analizaron con la prueba χ^2 y la prueba U de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los grupos. El umbral de significancia estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

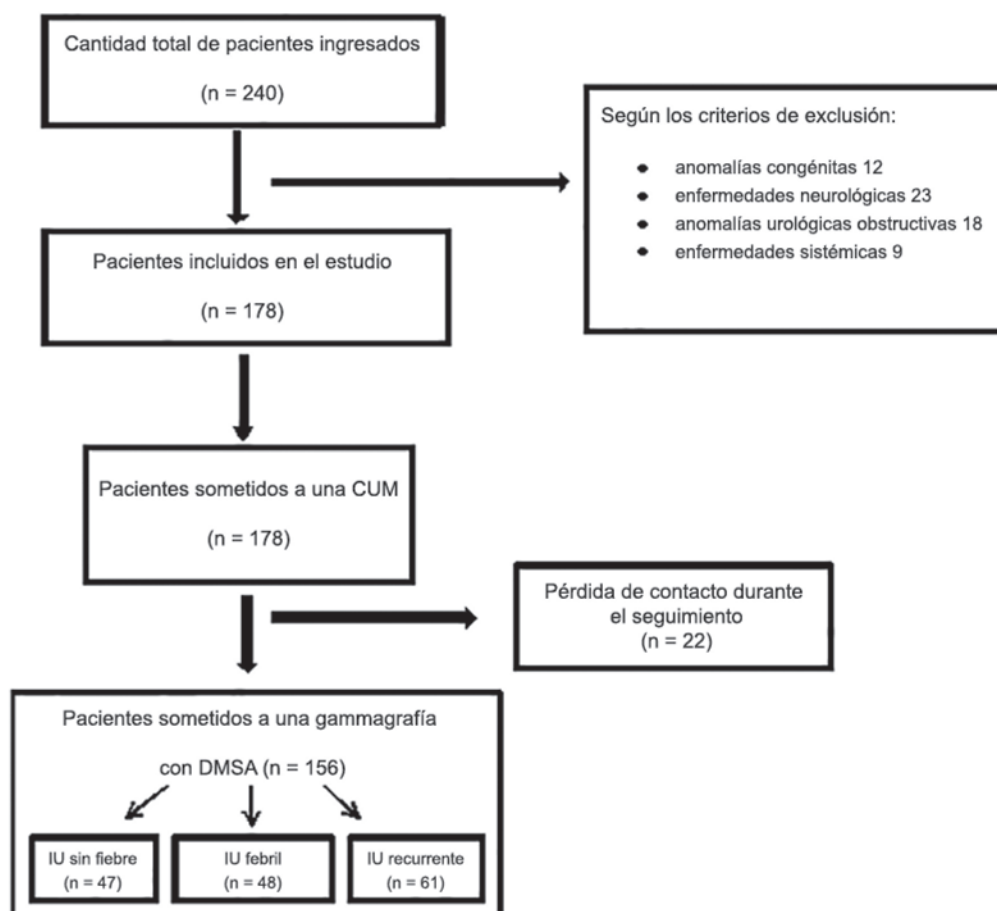
Se incluyó a 47 niños con IU sin fiebre (grupo 1), 48 con primera IU febril (grupo 2) y 61 con IU recurrente (grupo 3) (Figura 1).

La media de edad y la distribución de los participantes por sexo se presentan en la Tabla 1. Si bien no se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2 en cuanto a la edad ($p > 0,05$), esta sí se observó entre el grupo 3 y los otros dos grupos ($p = 0,001$). El urocultivo de todos los grupos mostró proliferación bacteriana: el 73%, *Escherichia coli*; el 10%, *Klebsiella*; el 8%, *Enterococcus*; el 5%, *Proteus*; el 3%, *Pseudomonas*; y el 1%, *Enterobacter*. En la Tabla 2 se presentan los valores medios de los resultados de laboratorio de los pacientes. En comparación con el grupo 1, los valores de neutrófilos, PCR y sedimentación de los grupos 2 y 3 fueron más elevados y estadísticamente significativos ($p = 0,001$).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin RVU en cuanto a la nefroesclerosis ($p = 0,001$). Esta se detectó en el 38% de los pacientes con reflujo leve y en el 73% de aquellos con reflujo grave (Tabla 3).

Durante la CUM, se detectó RVU en el 17% de los pacientes del grupo 1, en el 39% de los del grupo 2 y en el 62% de los del grupo 3. La gammagrafía con DMSA mostró nefroesclerosis en el 13% de los pacientes del grupo 1, en el 31% de los del grupo 2 y en el 39% de los del grupo 3. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de RVU y la presencia de nefroesclerosis. Los valores de p fueron 0,001 y 0,011, respectivamente (Tabla 3). Aproximadamente el 17% de los pacientes de los tres grupos no tenían RVU; sin embargo, el 56% de los pacientes con RVU tenían nefroesclerosis, según se observó en la gammagrafía con DMSA. Se halló una diferencia estadísticamente

FIGURA 1. Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes



CUM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico.

significativa entre los pacientes con y sin RVU ($p=0,001$) en relación con la nefroesclerosis. Esta se detectó en el 38% de los pacientes con reflujo leve y en el 73% de aquellos con reflujo grave (Tabla 3).

Si bien se detectó nefroesclerosis en el 14% de los pacientes del grupo 1 con valores negativos de PCR, esta se halló en el 32% de los pacientes del grupo 2 con valores positivos de PCR. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de PCR entre los pacientes con resultados de PCR positivos y negativos ($p < 0,0001$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Durante el tratamiento de las infecciones urinarias, que representan una infección frecuente en la niñez, el diagnóstico de RVU en las primeras etapas constituye un enfoque importante para prevenir el daño renal. La nefropatía por RVU y los ataques recurrentes de pielonefritis producen insuficiencia renal terminal.² En comparación con los varones, las mujeres son más propensas a tener infecciones urinarias debido a las diferencias anatómicas. Entre los tres grupos que participaron de este estudio –156 pacientes–, la proporción de mujeres fue mayor, en consonancia con la bibliografía relevante.⁶ Por lo tanto, consideramos que es necesaria una evaluación urológica en las mujeres, incluso cuando se les diagnostica fiebre con un foco diferente.

TABLA 1. Características demográficas y distribución de los grupos con RVU y nefroesclerosis

	Grupo 1 (n= 47)	Grupo 2 (n= 48)	Grupo 3 (n= 61)	p
Edad (meses) (media \pm DE)	41,5 \pm 48,3	48,5 \pm 35,82	81,72 \pm 39,9	0,001
Femenino/ masculino (n)	32/15	40/8	53/8	-
RVU (%)	17	39	62	0,001
Nefroesclerosis (%)	13	31	39	0,011

RVU: reflejo vesicoureteral.

TABLA 2. Correlación de los resultados de laboratorio de los grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Neutrófilos (por mm^3)	9724,8 \pm 3537,67	17 992,56 \pm 7578,97	12 407,14 \pm 5526,65	0,001
Sedimentación (mm/hora)	8,65 \pm 11,65	43,94 \pm 20,29	30,33 \pm 24,15	0,001
PCR (mg/dl)	5,21 \pm 4,48	80,92 \pm 55,18	46,05 \pm 55,43	0,001

PCR: proteína C reactiva.

Las bacterias gramnegativas, en especial la *Escherichia coli*, son los microorganismos aislados con mayor frecuencia, según lo descrito en la bibliografía. De hecho, se ha notificado la proliferación de *Escherichia coli* en el 80% al 90% de las infecciones urinarias agudas.⁷ De manera similar a lo hallado en la bibliografía relevante, en este estudio, la *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuente.

Los niveles elevados de neutrófilos, VSG y PCR son predictores importantes de la pielonefritis y la cistitis. Ayazi y col., compararon los valores de PCR, VSG y neutrófilos con los resultados de los urocultivos, es decir, el método de referencia para el diagnóstico, y concluyeron que si se analizan estos tres parámetros en conjunto y se los evalúa junto con el examen físico y los antecedentes del paciente, son indicativos de la ubicación de la IU.⁸ En este estudio, la comparación de los valores de neutrófilos, VSG y PCR de los pacientes del grupo 1 demostró que estos eran más bajos, según lo previsto. Los valores fueron más altos en el grupo de pacientes con una primera IU febril en comparación con el grupo 3, es decir, el grupo de IU recurrentes. El nivel de IU fue más alto en dos pacientes que en el grupo de IU recurrentes. Este resultado se atribuyó al hecho de que algunas de las IU recurrentes en los pacientes del grupo 3 no siempre se consideraron en la forma de pielonefritis aguda, sino que también podían aparecer como cistitis.

El RVU, una anomalía del aparato urinario frecuente en los niños, puede presentarse en diversas etapas clínicas, desde RVU de resolución espontánea a episodios de pielonefritis recurrentes con nefroesclerosis y, por último, IRC. En muchos estudios clínicos se estableció la relación entre las IU, el RVU y la nefroesclerosis. Por lo tanto, en uno de cada tres pacientes con IU y en uno de cada tres pacientes con RVU, se observa nefroesclerosis.⁹ La incidencia de RVU en los pacientes con IU varía según la raza. Gelfand y col. determinaron que la frecuencia de RVU era del 32%, mientras que Mahyar y col. observaron

TABLA 3. Correlación entre la nefroesclerosis y el RVU y los valores de PCR

	Nefroesclerosis (-)	Nefroesclerosis (+)	p
RVU (-) (n= 78)	65	13	0,001
RVU (+) (n= 52)	23	29	
PCR (-) (n= 29)	25	4	< 0,0001
PCR (+) (n= 47)	32	15	

RVU: reflejo vesicoureteral; PCR: proteína C reactiva.

una frecuencia del 39,2%.^{4,10} Según la bibliografía previa, las tasas más altas de RVU varían entre el 41% y el 63% en los EE. UU., el Reino Unido e Italia, y las tasas más bajas varían entre el 6% y el 12% en los niños afroamericanos y son del 10% en los niños jamaquinos.^{3,11-14} En nuestro país, en un estudio con 300 pacientes, Yılmaz y col. determinaron que la tasa de RVU era del 30,9%.¹⁵ En el estudio actual, se observó que la tasa de RVU coincidía con la bibliografía relevante y que era estadísticamente significativa cuando se analizaron los grupos por separado. La tasa de reflujo más alta, en especial en los pacientes del grupo 3, puede atribuirse al hecho de que el estudio se llevó a cabo en un centro de salud de alta complejidad y, por lo tanto, los pacientes derivados a esta institución tenían oportunidades mayores y más frecuentes de recibir seguimiento.

Entre los estudios previos que establecían la relación entre la nefroesclerosis y el RVU, en el realizado por Caino y col. se informó la presencia de nefroesclerosis en el 67% de los pacientes con RVU y en el 16% de aquellos sin RVU.¹⁶ Lee y col. informaron que el reflujo en los niños aumentó el riesgo de nefroesclerosis; sin embargo, no establecieron una correlación entre el grado de RVU y la esclerosis.¹⁷ Peru y col. describieron una tasa elevada de nefroesclerosis (37,1%) en los pacientes con RVU de grado 1 y una tasa aún mayor (61,5%) en los pacientes con RVU de grado 4-5. En el mismo estudio, se detectaron RVU y nefroesclerosis en el 22,7% y el 9,9%, respectivamente, de los pacientes ingresados por una primera IU sin fiebre.¹⁸ Este estudio determinó una diferencia estadísticamente significativa en relación con la nefroesclerosis en los pacientes con y sin RVU. En línea con la bibliografía relevante, este estudio respalda el hallazgo de que los pacientes con RVU presentan mayor nefroesclerosis. Asimismo, la presencia de reflujo y nefroesclerosis en el 16% y el 13%, respectivamente, de los pacientes del grupo con una primera IU sin fiebre destaca la importancia de realizar un seguimiento atento y brindar un tratamiento profiláctico. Otro resultado de este estudio que también coincide con la bibliografía relevante es que los pacientes con reflujo grave presentan mayor nefroesclerosis (grado 4-5).

El método de diagnóstico por imágenes preferido con más frecuencia durante una IU febril, y después de esta, es la ecografía. En este aspecto, las directrices de la Academia Estadounidense de Pediatría (*American Academy*

of Pediatrics) de 2011 incluyen una recomendación para usar la ecografía en los niños de 2 a 24 meses de edad después de una IU febril. Bush y col. hallaron nefroesclerosis mediante gammagrafía con DMSA en 99 de 512 pacientes después de una IU febril con ecografía normal y concluyeron que la capacidad de la ecografía para detectar daño renal era baja.¹⁹ En otro metanálisis se determinó que, en comparación con la gammagrafía con DMSA, la ecografía tenía una sensibilidad del 37% al 100% y una especificidad del 65% al 99% debido al hecho de que la ecografía depende de la interpretación personal.²⁰ De manera similar a los resultados de varios estudios previos, en este estudio se determinó que el poder de la ecografía era débil.

El valor de PCR es importante para determinar la ubicación de la IU y es también uno de los factores de riesgo aceptados para determinar el desarrollo de daño en el parénquima. Según los estudios, el valor de PCR es significativamente más alto al momento del ingreso cuando se detecta daño renal por gammagrafía con DMSA tras una pielonefritis.²¹⁻²⁴ Del mismo modo, en este estudio, se detectó mayor nefroesclerosis en los pacientes con valores positivos de PCR, y se halló una diferencia estadísticamente significativa entre estos pacientes y aquellos con valores negativos de PCR ($p < 0,0001$).

CONCLUSIONES

La proporción de nefroesclerosis es mayor en los pacientes con IU febril y recurrente que en aquellos con IU sin fiebre. No obstante esto, incluso en los pacientes que presentan una primera IU sin fiebre, se observó una tasa considerable de nefroesclerosis detectada por gammagrafía con DMSA. La proporción de nefroesclerosis determinada en estos pacientes es paralela a la frecuencia de presentación de RVU. En otras palabras, cuanto mayor es el grado de RVU, mayor es el de nefroesclerosis. El aumento de la PCR en el diagnóstico de pielonefritis mostró una correlación positiva con la nefroesclerosis, mientras que los parámetros de laboratorio son indicativos de la presencia de nefroesclerosis. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los participantes del estudio por su contribución al proyecto.

REFERENCIAS

- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102(2):e16.
- Bensman A, Durand O, Ulnski T. Urinary Tract Infections. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al (Ed). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin: Springer; 2009. Págs.1299-11.
- Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol* 1997; 27(9):750-1.
- Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am* 2004; 31(3):535-41.
- Jaksic E, Bogdanovic R, Artiko V, et al. Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis. *Ann Nucl Med* 2011; 25(1):37-43.
- Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K, et al. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(12):2469-75.
- Alon US. Urinary Tract Infection and Perinephric/ Intranephric Abscess. Burg FD. En: Burg F, Polin RA, Gershon AA, et al (Ed). *Current Pediatric Therapy*. 18th ed. Michigan: Saunders Elsevier; 2006. Págs.594-6.
- Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, et al. 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; 20(5):40-6.
- Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, et al. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213(1):118-20.
- Mahyar A, Ayazi P, Mavadati S, et al. Are clinical, laboratory, and imaging markers suitable predictors of vesicoureteral reflux in children with their first febrile urinary tract infection? *Korean J Urol* 2014; 55(8):536-41.
- Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978; 53(3):210-7.
- Sciagrà R, Materassi M, Rossi V, et al. Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1996; 155(6):2052-6.
- Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127(4):747-8.
- West W, Venugopal S. The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol* 1993; 23(8):591-3.
- Caione P, Ciofetta G, Collura G, et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004; 93(4):591-5.
- Lee JH, Son CH, Lee MS, et al. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(9):1281-4.
- Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O, et al. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(4):947-51.
- Bush NC, Keays M, Adams C, et al. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol* 2015; 11(3):126.e1-7.
- Roebock DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999; 72(856):345-8.
- Donoso G, Lobo G, Arnello F, et al. Cicatriz renal detectada mediante cintigrama renal DMSA en niños con primera pielonefritis aguda: estudio de factores de riesgo. *Rev Med Chile* 2006; 134(3):305-11.
- Garin EH, Olovarria F, Araya C, et al. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(7):1002-6.
- Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8):1533-8.
- Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009; 124(1):23-9.