

# Estudios por imagen en la primera infección urinaria con fiebre del lactante. ¿Es necesaria la cistografía miccional?

O. Muga Zuriarrain<sup>a</sup>, E. Oñate Vergara<sup>a</sup>, I. Sota Busselo<sup>a</sup>, D. Arruebarrena Lizarraga<sup>a</sup>, M. Ubetagoiyena Arrieta<sup>b</sup>, C. García Pardos<sup>a</sup>, J.I. Emparanza Knörr<sup>c</sup> y R. Areses Trapote<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría, <sup>b</sup>Nefrología Pediátrica y <sup>c</sup>Epidemiología. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

## Introducción

En el lactante con infección del tracto urinario (ITU), no es necesaria la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU) para que se produzca una lesión renal adquirida. Sólo los reflujo graves pueden ser un factor que favorezca su aparición.

## Objetivos

Valorar si en los lactantes diagnosticados por primera vez de una ITU con fiebre, una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) inicial normal puede ser utilizado como método de cribado para detectar los reflujo graves y sustituir a la cistouretrografía miccional seriada (CUMS).

## Pacientes y métodos

Hemos estudiado retrospectivamente 162 lactantes menores de 2 años controlados en nuestro hospital por haber presentado la primera manifestación de una ITU con fiebre (92 varones y 70 mujeres). En todos los casos se había practicado, a los pocos días del diagnóstico, una ecografía renal, una DMSA y una CUMS.

## Resultados

De los 162 pacientes, 62 (38%) tenían RVU, de los cuales 56 (90%) eran leves y seis (10%), graves. El DMSA era anormal en 26 de 100 pacientes sin RVU (26%), en 12 de 56 con RVU leve (21%) y en 6 de 6 casos de los que tenían RVU grave (100%). La sensibilidad del DMSA para detectar los reflujo graves era del 100% y la especificidad del 76%. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo eran del 14% y el 100%, respectivamente. El cociente de probabilidad positivo era de 4,17 y el cociente de probabilidad negativo de 0.

## Conclusiones

En el lactante con una primera manifestación de una ITU, una DMSA inicial negativa hace innecesaria la realización de la CUMS.

## Palabras clave:

*Infección del tracto urinario. Lactante. Reflujo vesicoureteral. DMSA. Cistouretrografía miccional seriada.*

## IMAGING STUDIES IN THE FIRST URINARY INFECTION WITH FEVER IN INFANTS: IS VOIDING CYSTOURETHROGRAPHY NECESSARY?

### Introduction

The presence of vesicoureteral reflux (VUR) in an infant with urinary tract infection (UTI), does not necessarily lead to an acquired renal injury. Only serious reflux can be a factor in fostering its appearance.

### Objectives

To assess whether in infants diagnosed for the first time with a UTI with a fever, a routine initial DMSA can be used as a screening method for detecting severe reflux and replace voiding cystourethrography (VCUG).

### Patients and methods

We retrospectively studied 162 infants under 2 years old admitted to our hospital due to having a ITU with fever for the first time (92 males and 70 females). In all cases, a renal ultrasound, DMSA and VCUG had been performed a few days after the diagnosis.

### Results

Of the 162 patients, 62 (38%) had VUR, of which 56 (90%) were mild and 6 (10%) were severe. The DMSA was abnormal in 26/100 patients without VUR (26%), 12/56 with mild VUR (21%) and 6/6 of those with severe VUR (100%). DMSA sensitivity for detecting severe reflux was 100% and specificity was 76%. The positive predictive value and negative predictive value was 14% and 100% respectively. The positive likelihood ratio was 4.17 and the negative likelihood ratio was 0.

**Correspondencia:** Dr. R. Areses Trapote.

Servicio de Pediatría. Hospital Donostia.

Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Correo electrónico: ramon.aresesrapote@osakidetza.net

Recibido en abril de 2008.

Aceptado para su publicación en junio de 2008.

## Conclusions

**It is unnecessary to carry out VCUg in an infant with an initial UTI, and a negative DMSA.**

### Key words:

*Urinary tract infection. Infant. Vesicoureteral reflux. DMSA. Voiding cystourethrography.*

## INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las enfermedades bacterianas más comunes del lactante. Con frecuencia se asocia con el reflujo vesicoureteral (RVU) y, en ocasiones, con procesos obstructivos y con lesiones renales permanentes<sup>1,2</sup>.

En los lactantes con ITU se ha recomendado, desde hace más de 50 años, realizar una investigación por técnicas de imagen. El objetivo de esta investigación es identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar una lesión renal progresiva y evitar la aparición de complicaciones a largo plazo, como la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>3</sup>. Sin embargo, todavía no existe consenso en la bibliografía científica sobre cuál es la investigación idónea que debe llevarse a cabo. En la mayoría de las guías de práctica clínica se ha recomendado, hasta no hace mucho tiempo, que se realicen, de forma sistemática, una ecografía renal para detectar los procesos obstructivos, una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (<sup>99m</sup>Tc-DMSA) para detectar las lesiones renales y una cistouretrografía miccional seriada (CUMS) para detectar la presencia de RVU<sup>4-7</sup>. No obstante, hoy día no existen evidencias de que el estudio generalizado mediante este protocolo sea beneficioso para estos pacientes y consiga sus objetivos. La tendencia actual es simplificar la investigación lo más posible, utilizando métodos diagnósticos menos invasivos y más selectivos en función del riesgo de cada caso<sup>3,8,9</sup>. Estudios recientes han descrito que la DMSA puede ser un factor predictor independiente de la presencia del RVU grave en estos niños<sup>10-12</sup>.

En este estudio hemos analizado retrospectivamente si en los lactantes diagnosticados por primera vez de una ITU con fiebre, la DMSA inicial puede ser utilizada como método de cribado para detectar los RUV graves y evitar de esta forma la realización de la CUMS.

## PACIENTES Y MÉTODOS

En este estudio retrospectivo hemos valorado a todos los lactantes controlados en la sección de nefrología pediátrica de nuestro hospital por haber presentado una ITU con fiebre. El período de tiempo que abarca el estudio está comprendido entre el 1 de enero de 2003 y el 31 diciembre de 2005.

Para poder incluir a un paciente en este estudio, era necesario que se cumplieran los siguientes criterios: *a*) tener una edad en el momento del diagnóstico igual o me-

nor de 24 meses; *b*) que se tratase de la primera manifestación de una ITU con fiebre; *c*) no presentar antecedentes de anomalías estructurales del tracto urinario; *d*) que la ecografía prenatal fuese normal, y *e*) que la ecografía renal realizada durante la fase aguda fuera normal.

En todos los pacientes la indicación para realizar un urocultivo fue la positividad de la tira reactiva de orina (TRO) para el test de la leucocito-esterasa y/o la positividad del test de los nitritos y/o una sospecha clínica de ITU. Las muestras de orina fueron recogidas por bolsa perineal en 25 casos (15%), por cateterismo vesical en 116 (72%) y por punción suprapúbica (PSP) en 21 casos (13%). Se consideró que el urocultivo era positivo si se produjo un crecimiento bacteriano igual o mayor a 100.000 colonias/ $\mu$ l en las muestras de orina recogidas por bolsa perineal, igual o mayor de 50.000 colonias/ $\mu$ l en las recogidas por cateterismo vesical y ante cualquier crecimiento bacteriano si se recogieron por PSP.

Sistemáticamente se practicaron, como mínimo, tres ecografías durante el embarazo (8, 20 y 30 semanas de gestación). La ecografía renal y de vías urinarias y la CUMS fueron realizadas siempre por un radiólogo pediátrico y la DMSA por el mismo especialista en medicina nuclear.

La ecografía renal y la DMSA se realizaron durante la primera semana después del diagnóstico, cuando se produjo la mejoría clínica y había desaparecido la fiebre. La CUMS se realizó aproximadamente 1 mes después del diagnóstico. Cuando la DMSA se encontraba alterada en la fase aguda, se repitió a los 6-12 meses de evolución.

La metodología de las diferentes técnicas de imagen ya ha sido descrita previamente<sup>13-15</sup>. Las ectasias pielocaliciales detectadas en la ecografía (dilataciones de grados I y II de la clasificación de la Asociación Americana de Urología Fetal) se consideraron normales. Cualquier grado de dilatación del uréter se consideró como patológico. El grado de reflujo se valoró de acuerdo con la Clasificación del Estudio Internacional<sup>16</sup>. Los reflujo de grados I, II y III fueron considerados leves, y los grados IV y V, graves. En los pacientes con RVU bilateral se contabilizó el reflujo de mayor gravedad. El control de RVU se realizó por cistografía isotópica directa (CID), que se repitió cada 1-2 años hasta que se produjo la desaparición espontánea del reflujo. Todos los pacientes con RVU recibieron tratamiento profiláctico.

Al realizar la DMSA, se calculó el porcentaje de captación relativa de cada riñón con respecto al contralateral, considerando como función renal diferencial normal la comprendida entre el 45 y el 55%. La DMSA se consideró normal si la captación del radiofármaco era homogénea en todo el riñón, el contorno renal estaba preservado, y el tamaño y la función renal eran normales. La pielonefritis aguda (PNA) se definió por la presencia de áreas focales o difusas de hipocaptación sin evidencia de pérdida cortical, o por la presencia de una captación disminuida difusamente en un riñón agrandado.

La cicatriz renal se definió por la presencia de una hipocaptación asociada con una pérdida del contorno renal, o con la presencia de un riñón disminuido de tamaño<sup>8</sup>.

### Análisis estadísticos

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SYSTAT versión 9.0. La distribución de las variables categóricas entre grupos se analizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. La distribución de las variables continuas se analizó mediante la prueba de la t de Student. Para valorar la capacidad de la DMSA para detectar a los lactantes con RVU grave se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y los cocientes de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-). Por último, se realizó el cálculo exacto de los intervalos de confianza (IC) del 95% por distribución binomial.

### RESULTADOS

Se identificaron 187 pacientes diagnosticados de ITU con fiebre en quienes se habían realizado, en el momento del diagnóstico, una ecografía, una CUMS y una DMSA. De ellos, en el momento del diagnóstico en 11 había una ecografía prenatal y en 14 una ecografía renal alteradas. De estos últimos, cinco tenían una ureterohidronefrosis, siete una duplicidad renal y uno un riñón hipoplásico-displásico. Al final había 162 de 187 pacientes (87%) que cumplían los criterios de inclusión.

En la tabla 1 se reflejan las características clínicas de los 162 lactantes. De ellos, 92 de 162 (57%) eran varones y 70 de 162 (43%) eran mujeres. La edad en el momento del diagnóstico osciló entre 13 días y 17 meses (media:  $5,4 \pm 3,8$  meses) y el tiempo de seguimiento entre 0 y 3,5 años (media:  $19 \pm 10$  meses). Destaca el predominio del sexo masculino cuando se valoró a todos los pacientes conjuntamente (el 57% de varones frente al 43% de mujeres), predominio más evidente aún en los menores de 6 meses. En los mayores de 6 meses, el sexo femenino era más numeroso.

Los gérmenes aislados en el urocultivo fueron: *Escherichia coli* en 148 casos (91%), *Proteus mirabilis* en 4 casos (2%), *Klebsiella pneumoniae* en 3 casos (2%) y *Enterobacter* en un caso (1%). En 6 casos (4%) no constaba el germen en la historia clínica. En 36 pacientes (22%) se produjeron una o varias recaídas de la ITU durante el seguimiento.

La CUMS fue normal en 100 pacientes (62%) y se evidenció RVU en 62 casos (38%), bilateral en 30 de ellos (48%). De los pacientes con RVU, 56 casos (90%) tenían un reflujo leve (grados I-III) y 6 casos (10%), un reflujo grave (grados IV-V) (tabla 2).

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la ITU y la realización de la DMSA fue de 7 días (rango, 0-36 días). En 118 casos la DMSA era normal (73%) y en

TABLA 1. Características clínicas de los lactantes con la primera manifestación de una infección del tracto urinario

	Nº de casos (%)
Número de pacientes	162
Edad media ( $\pm$ DE) en el diagnóstico	$5,4 \pm 3,8$ meses
Sexo	
Varones	92/162 (57%)
Mujeres	70/162 (43%)
Cociente V:M	1,31
Sexo-edad	
< 6 meses	111/162 (69%)
Varones	76/111 (69%)
Mujeres	35/111 (32%)
Cociente V:M	2,17
> 6 meses	51/162 (31%)
Varones	17/51 (33%)
Mujeres	34/51 (67%)
Cociente V:M	0,50
Tiempo medio ( $\pm$ DE) de seguimiento	$19 \pm 10$ meses

DE: desviación estándar; M: mujeres; V: varones.

TABLA 2. Grado de reflujo vesicoureteral en los lactantes con la primera manifestación de una infección del tracto urinario

	Nº de casos (%)
Número de pacientes	162
Con RVU	62/162 (38)
Con RVU leve	56/62 (90)
Grado I	7/62 (11)
Grado II	15/62 (24)
Grado III	34/62 (55)
Con RVU grave	6/62 (10)
Grado IV	4/62 (7)
Grado V	2/62 (3)

RVU: reflujo vesicoureteral.

TABLA 3. Relación de las anomalías detectadas en la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico inicial y la presencia de reflujo vesicoureteral

	RVU grave	RVU leve	Sin RVU	Total
DMSA patológica	6	12	26	44
DMSA normal	0	44	74	118
Total	6	56	100	162

DMSA: gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico; RVU: reflujo vesicoureteral.

44 (27%) se detectó algún grado de lesión renal (tabla 3). La DMSA fue patológica en 26 de 100 pacientes (26%) sin RVU, en 12 de 56 casos (21%) con RVU leve, y en 6 de 6 pacientes (100%) con reflujo grave (tabla 3). La sensibilidad de la DMSA para poder detectar los reflujos graves fue del 100% (IC 95%, 54,1-100) y la especificidad fue del

76% (IC 95%, 68,3-82,6). El VPP fue del 14% (IC 95%, 5,2-27,4) y el VPN del 100% (IC 95%, 97-100). El CP+ fue de 4,17 (IC 95%, 3,1-5,4) y el CP- de 0.

Tras 6-12 meses de evolución se repitió la DMSA en los 44 pacientes por haber presentado alteraciones en su realización durante la fase aguda. Sólo resultó patológica en 8 casos (cicatrices renales), lo que se corresponde con un 5% de todos los pacientes con ITU. En los 37 pacientes restantes se había normalizado. Aunque el tiempo de seguimiento fue corto, en la última cistografía isotópica realizada, el 80% de los reflujo leves y el 67% de los graves habían desaparecido espontáneamente.

Había 44 pacientes con RVU leve y DMSA en fase aguda normal que no se habrían diagnosticado de no haberse realizado la CUMS al inicio (tabla 3). En 35 casos la evolución bajo tratamiento profiláctico fue favorable, sin presentar recaídas de la ITU. Los nueve restantes presentaron una o varias recaídas, pero sólo uno de ellos, con RVU derecho de grado III y dos recaídas con fiebre, tenía una segunda DMSA con una lesión inflamatoria aguda leve que desapareció posteriormente sin dejar cicatrices residuales.

## DISCUSIÓN

Los lactantes que por primera vez presentan una ITU con fiebre tienen unas características bien definidas. Se trata de niños sanos, con un claro predominio de los varones en los primeros 6 meses de vida<sup>10</sup>. En ellos, la presencia de anomalías estructurales del tracto urinario, del RVU grave y/o de la lesión renal congénita grave (displasia renal) en nuestro centro es muy poco frecuente. Gracias al diagnóstico prenatal, de estar presentes estas anomalías el diagnóstico no se haría en el momento de la ITU, sino en el del nacimiento. Existen, además, pruebas en la bibliografía científica de que la aparición de complicaciones graves a largo plazo en estos pacientes, como la HTA y/o la IRC, es excepcional<sup>3</sup>. No obstante, muchos de ellos tienen un cuadro de PNA en el momento del diagnóstico, un tercio presenta recurrencias de la ITU y un 30-40% tiene un RVU que casi siempre es leve. Además, en ocasiones desarrollan una lesión renal permanente, casi siempre leve-moderada, que es adquirida y secundaria a la ITU (cicatriz renal)<sup>3</sup>.

Todos estos hechos se confirmaron en nuestro estudio. De los 162 lactantes con ITU y fiebre, el 38% tenía RVU, que era leve en el 90% de los casos (tabla 2). El 27% presentaba una PNA en la DMSA inicial, pero a pesar de que con frecuencia tuvieron recurrencias (22%), sólo el 5% desarrolló cicatrices renales en el seguimiento. Aunque el tiempo de evolución es muy corto (seguimiento máximo de 3,5 años), hasta el momento ningún paciente ha presentado complicaciones graves (HTA y/o IRC).

El número de lactantes de nuestra serie con anomalías en el DMSA inicial (27%) fue bastante menor que el de otras publicaciones<sup>8</sup>. Es posible que este hecho se deba,

por lo menos en parte, a que hemos excluido del estudio a 25 lactantes por tener una ecografía prenatal o en el momento del diagnóstico, alterada. El 56% de estos pacientes excluidos tenía una DMSA patológica en la fase aguda.

En contra de lo que se suponía hasta hace algunos años, no es necesario que haya RVU para que se produzca una PNA (el 26% de los lactantes de nuestra serie sin reflujo tenía anomalías en la DMSA inicial) y sólo los reflujo graves pueden ser un factor que favorezca la aparición de la PNA (en el 100% de los casos de nuestra serie) y de las posteriores cicatrices<sup>17-20</sup>. Por otro lado, en los reflujo leves, el tratamiento profiláctico no parece disminuir las recurrencias de la ITU ni la aparición de cicatrices<sup>21-23</sup>.

Según estos datos, los reflujo de riesgo son los graves que, mientras no se demuestre lo contrario, serían los únicos que deberían ser detectados y después tratados de forma profiláctica. En este sentido, se ha especulado sobre la necesidad de disponer de métodos diagnósticos menos invasivos que la CUMS que permitan detectar dichos reflujo.

En este estudio, coincidiendo con otros autores<sup>10-12</sup>, hemos demostrado que la DMSA realizada en la fase aguda tiene una sensibilidad del 100% para detectar los RVU graves. En consecuencia, la DMSA podría utilizarse como método de cribado para detectar este tipo de reflujo, lo que evitaría la realización de la CUMS. En nuestra serie hubiéramos evitado un 73% de las CUMS realizadas. Teniendo en cuenta que se trata de una técnica invasiva, el beneficio para los pacientes hubiera sido considerable y la reducción del gasto económico también hubiera sido importante. A favor de adoptar esta postura se encontraría también el hecho de que los 44 pacientes con RVU leve, que no hubieran sido diagnosticados de reflujo de no realizarse la CUMS, evolucionaron favorablemente sin presentar cicatrices.

Nuestro estudio posee algunas limitaciones o debilidades. Aunque es un estudio retrospectivo, incluye a todos los niños que fueron atendidos de manera consecutiva en nuestra unidad. Sin embargo, casi el 50% de ellos fue excluido por no tener realizada alguna de las tres pruebas necesarias para la valoración de cada paciente (ecografía, DMSA o CUMS), lo que se debió probablemente a que se trataba de pacientes menos graves. Si estas exclusiones han introducido algún sesgo éste sería en el sentido de excluir a pacientes más leves y, por tanto, con mucho menor riesgo de sufrir una lesión renal. La muestra aquí presentada tiene un riesgo de reflujo grave del 3,7%, similar a los hallazgos de otros autores<sup>10,12</sup>. Como consecuencia de este número tan reducido de pacientes con reflujo grave, la estimación del IC de la sensibilidad es muy amplia.

En conclusión, basándonos en los resultados de este estudio, parece razonable pensar que la realización de la

DMSA en la primera evaluación del lactante con su primera ITU con fiebre puede ser suficiente para detectar a los pacientes con RVU grave, que son los reflujos de riesgo. La indicación de realizar una CUMS debe ser, por tanto, bastante más selectiva y realizarse únicamente en los pacientes con antecedentes de anomalías estructurales del tracto urinario, o con una ecografía patológica en el momento del diagnóstico, quienes son una pequeña parte (el 13% de nuestra serie). No obstante, el hallazgo de una sensibilidad del 100% de la DMSA debe ratificarse mediante estudios de mayor tamaño muestral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*. 1999; 104:222-6.
- Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: Occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr*. 1999;88:22-30.
- Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infection: Time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:9-17.
- Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of a Working Group of the research unit, Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1991; 25:36-42.
- Bagga A, Babu K, Kanitkar M, Srivastava RN. Consensus statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr*. 2001;38:1106-15.
- Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llorca A. Guía de práctica clínica de la infección urinaria en pediatría. Barcelona: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas; 2004.
- UTI Guideline. Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/ev-based/uti.htm>, Guideline 7, pages 1 = 20, Apr, 2005.
- 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;348:195-202.
- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: A systematic review. *BMC Pediatrics*. 2005;5:2-10.
- Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*. 2004;172:1071-4.
- Min-Hua T, Wei-Jen L, Wen-Tsung L, Sheng-Ru W, Mong-Ling C, Chih-Chien W. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J Pediatrics*. 2007;150:96-9.
- Preda J, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2007;151:581-4.
- Crabbe DCG, Thomas DFM, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SEW. Use of <sup>99m</sup>-technetium dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1992;148:1229-31.
- Fermbach SK, Feinstein KA, Schmidt MB. Pediatric voiding cystourethrography: A pictorial guide. *Radiographics*. 2000;20: 155-68.
- Areses Trapote R, Arruebarrena D, Urbietta MA, Alzueta MT, Rodríguez F. Diagnóstico por imagen en la infección del tracto urinario en pediatría. *Pediatría Práctica*. Barcelona: Prous Science S.A.; 2002. p. 97-124.
- International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: A prospective international reflux study in children. *J Urol*. 1981;125:277-83.
- Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium <sup>99m</sup>-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: Evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:108-20.
- Swerkersson S, Jodal ULF, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007;178:647-51.
- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalised with urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:739-44.
- Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2005;90:733-6.
- Garin EH, Olavarría F, García 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;117:626-32.
- Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children. Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298:179-86.
- Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2003;88:688-94.