

# Estudio de proteinuria en infección urinaria y pielonefritis aguda en Pediatría: ¿puede sustituir en el diagnóstico de localización al estudio gammagráfico?

J.D. González Rodríguez<sup>1</sup>, D. Canalejo<sup>2</sup>, J.J. Martín Govantes<sup>3</sup>, L. García de Gadiana<sup>4</sup>, C. Rex<sup>5</sup>, M. González Morales<sup>4</sup>, A. Cayuela<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. <sup>2</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital de Río Tinto. Huelva. <sup>3</sup>Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>4</sup>Servicio de Laboratorio y Bioquímica. Hospital General Básico de Defensa. Cartagena. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. <sup>6</sup>Unidad de Investigación. H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Nefrología 2009;29(2):163-169.

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** la localización de la infección urinaria en el niño tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. La afectación gammagráfica se considera como «patrón oro» en el diagnóstico de pielonefritis aguda. Se han realizado estudios con biomarcadores urinarios con resultados controvertidos. El objetivo de este estudio ha sido determinar la utilidad de  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina, cistatina C, IgG y albúmina en el diagnóstico de localización, analizando la relación entre su excreción urinaria, parámetros clínicos y de laboratorio y la afectación renal gammagráfica. **Pacientes y métodos:** estudio observacional prospectivo realizado en 40 pacientes de un mes a 11 años de edad tras su ingreso hospitalario por sospecha de pielonefritis. Se analizaron variables clínicas y de laboratorio, realizando una ecografía renal y una gammagrafía renal en los primeros siete días del ingreso. Una vez remitida la fiebre, se analizó el cociente urinario proteína/creatinina para cada variable. Tras el proceso agudo, se realizó una gammagrafía renal en fase tardía para detectar cicatrices renales. **Resultados:** el filtrado glomerular y la ecografía fueron normales en todos los pacientes. Un 45% de los niños (24/80 riñones) tuvieron alteraciones gammagráficas compatibles con pielonefritis aguda, no existiendo diferencias en la proteinuria entre éstos y aquellos con gammagrafía normal. A mayor edad, mayor probabilidad de afectación gammagráfica. La sensibilidad y especificidad

de los leucocitos y PCR para predecir pielonefritis fue del 77-65 y 94-52%,  $r = 0,70$  (IC 95% 0,54-0,87) y 0,75 (IC 95% 0,60-0,90), respectivamente. No existe relación entre la temperatura máxima o duración de los síntomas y la afectación renal. **Conclusiones:** la gammagrafía renal sigue siendo el patrón de referencia en el diagnóstico de pielonefritis aguda en Pediatría. El uso combinado con marcadores urinarios de función renal no aumenta su sensibilidad. Es preciso realizar estudios que confirmen la utilidad de nuevos biomarcadores.

**Palabras clave:** Pediatría. Infección del tracto urinario. Pielonefritis aguda. Proteinuria. Gammagrafía renal. DMSA.

## ABSTRACT

**Antecedents and objectives:** the location of the urinary tract infection in children has serious implications both in therapy and prognosis. Affectation in gammagraphic studies is considered the "gold standard" for the diagnosis of acute pyelonephritis. Several studies with biomarkers have been made with controverted results. The objective of this study is to set the utility of beta2-microglobuline, alfa1-microglobuline, Cistatine C, IgG and albumin in the location of the infection, through the analysis of the relation among their urinary excretion, clinical and laboratory parameters and the renal scintigraphy findings. **Patients and methods:** Prospective observational study made in 40 patients, aged from 1 month to 11 years, after their Hospital admission with suspicion for acute pyelonephritis. **Exclusion criteria were:** decrease in the glomerular filtration rate, malnutrition, massive albuminuria and history or findings of nephrourologic disease. Clinical and laboratory variables were analyzed, and renal ultrasonography and

scintigraphy were performed within the first seven days after admission. Once the fever dropped, the urinary creatinine-protein ratio was analyzed. After the acute process, a renal scintigraphy was performed in order to detect renal scars. The non-parametric Mann-Whitney U test has been used as the statistical hypothesis test, and Chi-square and Fisher's exact tests have been used to compare the qualitative variables. **Results:** The glomerular filtration rate, as well as the ultrasonography scan, was normal in all patients. 45% of the children (24/80 kidneys) had scintigraphic alterations that were compatible with acute pyelonephritis, and there were not differences in proteinuria between these and those with normal scintigraphy. To greater age greater probability of scintigraphic affection. The sensitivity and specificity of leukocytes and CRP to predict pyelonephritis were 77-65% and 94-52%,  $r = 0.70$  (CI 95%: 0.60-0.90), respectively. An apparent relation between the maximum temperature or duration of the symptoms and the renal affection does not exist. In all the children, the normality of urinary markers of renal function was confirmed once the acute phase had passed, even in those 3 patients with renal scars (7.5%). **Conclusions:** Renal scintigraphy is still being the reference pattern for the diagnosis of acute pyelonephritis in Pediatrics. The combined use of different urinary markers of renal function does not increase its sensitivity. It is necessary to do research in order to confirm the utility of new biomarkers.

**Key words:** Pediatrics. Urinary tract infection. Acute pyelonephritis. Proteinuria. Renal scintigraphy. DMSA scans.

## INTRODUCCIÓN

La Infección Urinaria (IU) es una de las infecciones más frecuentes en niños.<sup>1</sup> Desde un punto de vista práctico, podemos clasificarlas en: infección de vías urinarias, infección que afecta al parénquima renal (pielonefritis aguda) y bacteriuria asintomática.

La localización de la IU tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, ya que sólo las infecciones altas conllevan un riesgo de daño permanente en el parénquima renal, relacionado con episodios recurrentes de pielonefritis, hipertensión arterial, proteinuria, hipostenuria, insuficiencia renal crónica terminal y complicaciones durante la gestación.<sup>1-3</sup> Para evitar la formación de cicatrices y las complicaciones a largo plazo, se requiere un diagnóstico y un tratamiento adecuados durante la fase aguda.<sup>1,2</sup>

Aunque los síntomas de enfermedad general y los reactantes de fase aguda son más frecuentes en Pielonefritis Aguda (PNA), también pueden encontrarse en ausencia de lesiones inflamatorias parenquimatosas.<sup>4</sup> En la actualidad, la comprobación de lesiones inflamatorias en gammagrafía con Tc-99

Dimercaptosuccínico Ácido (DMSA) en fase aguda se considera como «patrón oro» en el diagnóstico de PNA.<sup>5-7</sup>

También se han realizado para el diagnóstico de localización estudios con interleukinas, enzimas tubulares (N-Acetilglucosaminidasa [NAG]), Proteínas de Bajo Peso Molecular (PBPM),  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina, cistatina C, etc., y otros biomarcadores con resultados controvertidos y de difícil comparación.<sup>1,8-20</sup>

En condiciones normales, el 99% de las PBPM filtradas son reabsorbidas en el túbulo. Por tanto, cualquier incremento en la excreción urinaria de dichas proteínas es sugestivo de enfermedad tubular.<sup>20,21</sup> Otro marcador funcional renal es la microalbuminuria, considerado marcador precoz de afectación glomerular, aunque una pequeña fracción es filtrada por el glomérulo y reabsorbida posteriormente en el túbulo proximal.<sup>20,22,23</sup> Numerosos estudios demuestran la relación entre IU, albuminuria y lesión gammagráfica, lo que implica una participación glomérulo-intersticial en la inflamación de la pielonefritis.<sup>4,12,19</sup> Además, en lesiones glomerulares complejas suele evidenciarse una pérdida urinaria de proteínas de mayor peso molecular que la albúmina, como la IgG.<sup>20</sup>

El objetivo principal de este estudio ha sido determinar la utilidad de ciertos marcadores urinarios, como  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina, cistatina C, IgG y albúmina, en el diagnóstico de localización en niños en su primera infección urinaria, analizando la relación entre la excreción urinaria de dichos parámetros, parámetros clínicos y de laboratorio y la afectación renal gammagráfica.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, realizado desde julio de 2006 hasta julio de 2007, que analiza la excreción urinaria de  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina, cistatina C, IgG y albúmina y la afectación renal evidenciada en la gammagrafía con DMSA en 40 pacientes de un mes a 11 años de edad tras su ingreso hospitalario por infección urinaria y sospecha clínica de pielonefritis aguda, con aumento de reactantes de fase aguda (PCR >20 mg/l), fiebre ( $T^a >38,5$  °C) y/o afectación del estado general, sin síntomas o signos de otra infección bacteriana. La mediana de edad fue cinco meses (2,5-9,8 meses), y para el peso 7,4 kg (5,5-8,7 kg). Diecisiete (42,5%) correspondían a pacientes varones y 23 (57,5%) a pacientes de sexo femenino. Los criterios de ingreso fueron: a) lactantes menores de tres meses con sospecha de IU; b) lactantes menores de un año con IU febril; y c) IU febril a cualquier edad que se acompañe de afectación del estado general, vómitos, deshidratación y/o ambiente familiar desfavorable. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) alteración de la función renal con disminución del FG, considerando valores de normalidad los descritos en la literatura; 2) malnutrición; 3)

albuminuria masiva (albúmina/Cr >1.000 mg/g); 4) los pacientes menores de un mes y aquellos diagnosticados al nacer de crecimiento intrauterino retardado (<2 desviación estándar); y 5) antecedentes o hallazgos de enfermedad renal y/o nefrourológica: CAKUT («congenital anomalies of the kidney and urinary tract»), IU o urolitiasis.<sup>9,16-20,24-30</sup>

En cada paciente se analizó la temperatura máxima alcanzada y la duración de los síntomas antes del ingreso. A todos, además, se les solicitó hemocultivo, hemograma, Proteína C Reactiva (PCR) y Creatinina (Cr) en sangre en el momento del ingreso para estimación del Filtrado Glomerular (FG) mediante la fórmula de Schwartz.<sup>31</sup> A criterio del facultativo de guardia, se realizaron otras exploraciones complementarias para descartar la existencia de una infección bacteriana en otra localización.

Para el diagnóstico de IU se obtuvo una muestra de orina mediante cateterismo vesical en los niños sin control voluntario vesical. En todos los demás, se empleó la técnica de recogida limpia a mitad de la micción. Se realizó siembra inmediata de las muestras para cultivo, sin utilización de bacteriostáticos. Se ha considerado como positivo la existencia de piuria (>10 leucocitos por campo de gran aumento en orina centrifugada), junto al aislamiento en el urocultivo de >10.000 UFC/ml en orina recogida por sondaje vesical y de >100.000 UFC/ml en aquella recogida por chorro medio.

Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los tutores de los pacientes para la realización de las exploraciones complementarias, así como la aprobación del Comité de Ética de la institución.

## PRUEBAS DE IMAGEN

En todos los pacientes con IU confirmada se realizó una ecografía renal durante el ingreso hospitalario y una gammagrafía renal con DMSA en fase aguda, dos a siete días después del diagnóstico de IU, en un equipo Philips Sky de doble cabezal con colimador de baja energía y alta resolución. Los pacientes no precisaron sedación. En el análisis del estudio gammagráfico, cada riñón se dividió en tres segmentos (polo superior, tercio medio y polo inferior). La pielonefritis aguda se definió por la presencia de áreas focales o difusas de menor captación, sin signos de pérdida cortical.<sup>4,32</sup>

Tras el proceso agudo, se realizó una gammagrafía renal en fase tardía (>6-12 meses) para detectar defectos cicatriciales renales, en caso de afectación inicial. La cicatriz renal se definió por una menor captación asociada con pérdida de los contornos renales o adelgazamiento cortical con disminución del volumen.<sup>4,32</sup> Además, se realizó una Cistouretrografía Miccional Seriada (CUMS) en caso de presentar nuevos episodios de IU durante el seguimiento.

## MARCADORES URINARIOS DE FUNCIÓN RENAL

Una vez remitida la fiebre tras el inicio de la antibioterapia empírica endovenosa, lo que ocurrió en las primeras 48-72 horas, se obtuvo una nueva muestra de orina para el estudio de proteinuria, creatinuria y pH, determinados en la primera micción de la mañana y asegurando el vaciado vesical durante la noche para evitar las interferencias de una proteinuria funcional.<sup>8,9,12</sup> Del mismo modo, para evitar la degradación de algunas proteínas por enzimas proteolíticas y catepsinas bacterianas, las muestras se analizaron inmediatamente, asegurando otras condiciones de estabilidad ya descritas en el análisis de las diversas proteínas.<sup>16-18,33-35</sup> Tras el proceso agudo, en control ambulatorio, se realizaron nuevamente los marcadores urinarios de función renal.

La determinación del pH urinario se realizó mediante tira reactiva (Urifelt S®), medida por reflectancia en un analizador automático de orina Aution Max™ Meranini (A. Meranini Diagnosis, Italia). En un analizador Hitachi 917 (Roche, Alemania) se determinaron la Cr en orina, mediante el método cinético de Jaffé, la Cr en sangre, mediante la reacción enzimática modificada según Trinder, las proteínas totales, mediante turbidimetría usando cloruro de bencetonio, y la albúmina mediante inmunoturbidimetría usando anticuerpos policlonales. La medida de IgG,  $\alpha$ 1-microglobulina y  $\beta$ 2-microglobulina se realizó mediante inmunonefelometría en un analizador automático BN ProSpec (Dade Behring, Marburg, Alemania). Por último, la medida de cistatina C, usando el mismo nefelómetro, se realizó con el N Latex Cystatin C Kit (Dade Behring).

Para compensar diferencias en el flujo urinario, se ha determinado el cociente urinario proteína/creatinina para las diferentes proteínas, dada su buena correlación con la medida en orina de 24 horas, considerando como valores de normalidad los descritos previamente en la literatura: proteína/Cr (<442 mg/g entre seis meses y dos años; <222 mg/g en mayores de dos años), albúmina/Cr (34 [27-54] mg/g entre 1 y 12 meses; <35 mg/g en mayores de 12 meses), IgG/Cr (8,8 [8-11,5] mg/g),  $\alpha$ 1-microglobulina/Cr (<14 mg/g),  $\beta$ 2-microglobulina (<0,4 mg/L),  $\beta$ 2-microglobulina/Cr (<0,36 mg/g), cistatina C (0,03-0,3 mg/l) y Cistatina C/Cr (<0,35 mg/g).<sup>16-18,20,24-26,35,36</sup>

También se ha cuantificado en cada sujeto el porcentaje de albuminuria y la relación urinaria de albúmina,  $\alpha$ 1-microglobulina y  $\beta$ 2-microglobulina. Una relación albúmina/proteínas totales >40-50% se ha considerado sugestiva de afectación glomerular predominante. El cociente albúmina/ $\beta$ 2-microglobulina es aproximadamente 30-200 en orina normal, 1.000-15.000 en proteinuria glomerular y <300 en proteinuria tubular. Una relación albúmina/ $\alpha$ 1-microglobulina <17 o >160 discrimina entre afectación tubular o glomerular, respectivamente. La disfunción renal mixta glomérulo-intersticial se ha establecido con valores de albúmina y  $\alpha$ 1-microglobulina entre 20-40 mg/g Cr y 14-30 mg/g Cr, respectivamente.<sup>11,19,20,37</sup>

Veinte niños sanos fueron usados como controles para los marcadores urinarios de función renal. En ellos, se confirmó la ausencia de historia familiar o personal de enfermedad y/o alteración nefrourológica, así como de antecedentes de IU. Se determinó también la capacidad de concentración urinaria máxima tras dieta seca y se realizó una ecografía renal, análisis elemental de orina y sedimento y un urocultivo, siendo todos los resultados compatibles con la normalidad.<sup>38</sup> Dado que algunos de los niños habían sido evaluados por enuresis primaria aislada, en ellos también se comprobó una excreción urinaria de calcio normal, dada la posible interferencia en la medición de algunas de las proteínas en orina.<sup>17,26</sup>

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se han analizado mediante el programa estadístico SPSS 14.0. Los valores se expresan como mediana y rango intercuartílico para asegurar una distribución normal. Del mismo modo, se ha utilizado el test no paramétrico de Mann-Whitney para el contraste de hipótesis. Para la comparación de las variables cualitativas, la evaluación estadística se realizó con la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher en los casos donde la primera no pudo aplicarse. Se ha considerado que existen diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p es  $\leq 0,05$ .

### RESULTADOS

#### Datos clínicos, de laboratorio y microbiológicos

Todos los pacientes del estudio presentaron un FG estimado normal para su edad. La tabla 1 compara los datos epidemiológicos (edad y peso), clínicos (temperatura máxima y duración de los síntomas antes del ingreso) y de laboratorio (leucocitos, tanto por ciento de neutrófilos y PCR) de los pacientes según presenten o no afectación gammagráfica aguda compatible con pielonefritis, existiendo diferencias para la edad, leucocitos y valor de PCR en suero, con un área bajo la curva de 0,72 (IC 95% 0,55-0,88), 0,70 (IC 95% 0,54-0,87) y 0,75 (IC 95% 0,60-0,90), respectivamente. Para la predicción de pielonefritis aguda, la sensibilidad y especificidad de los leucocitos y PCR fue 17.495 leucocitos/mm<sup>3</sup> (77 y 65%) y 24,5 mg/l (94 y 52%), respectivamente.

*Escherichia coli* se aisló en el urocultivo de 36 pacientes (90%), siendo el resto positivo para otros gérmenes. No se aisló ningún germen en los hemocultivos realizados.

#### Pruebas de imagen

La ecografía renal no mostró ningún hallazgo patológico a destacar. De los 40 niños, 18 (45%, 24/80 riñones) tenían

**Tabla 1.** Datos clínicos y de laboratorio según presenten afectación gammagráfica

	DMSA	Percentiles		
		25	50	75
<b>Edad (meses)</b>	Normal	2	3,6	5,5
	Patológico	5	7,9	10
<b>Peso (kg)</b>	Normal	5	5,7	8
	Patológico	7,4	8,1	8,8
<b>Temperatura máxima (°C)</b>	Normal	38,6	39,2	39,8
	Patológico	39	39,5	40
<b>Duración síntomas (días)</b>	Normal	1	1	2
	Patológico	1	2	3
<b>Leucocitos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	Normal	10.075	15.000	19.550
	Patológico	17.840	20.440	24.120
<b>Neutrófilos (%)</b>	Normal	42	53	56
	Patológico	45	59	71
<b>Proteína C reactiva (mg/l)</b>	Normal	10,8	39,3	96,5
	Patológico	41	160	245

alteraciones gammagráficas compatibles con pielonefritis aguda (cambios focales en 19/24 riñones y difusos en 5/24 riñones). Como muestra, la tabla 1, a mayor edad, mayor probabilidad de afectación gammagráfica.

En cuanto a la distribución segmentaria, las alteraciones se evidenciaron principalmente en el polo superior (derecho, 44% de los pacientes; izquierdo, 39% de los pacientes) e inferior (derecho, 22% de los pacientes; izquierdo, 33% de los pacientes). El 38% de los pacientes presentó afectación del tercio medio (derecho, 22%; izquierdo, 16%).

#### Parámetros urinarios de función renal

La tabla 2 compara el área bajo la curva analizada mediante curvas de ROC y los diversos marcadores urinarios de funcionalismo renal de los pacientes según presenten o no afectación gammagráfica, no existiendo diferencias en ninguno de los parámetros de estudio entre los dos grupos.

Tampoco se observan diferencias en ninguna de las variables de estudio cuando se dicotomizan los valores en normal y patológico, según la edad, y se compara con la afectación en la gammagrafía renal. Resultados similares se obtienen al comparar los índices de proteinuria tubular y glomerular (albúmina/ $\beta$ 2-microglobulina, albúmina/ $\alpha$ 1-microglobulina albúmina/proteínas totales) con la afectación gammagráfica.

## Evolución de los pacientes

En todos los pacientes se confirmó la normalidad de los marcadores urinarios de función renal una vez superada la fase aguda. Nueve pacientes (23%) presentaron durante el período de estudio episodios recurrentes de infección urinaria. A estos pacientes se les realizó una CUMS, encontrando Reflujo Vesicoureteral (RVU) de bajo grado (I-III) en tres de ellos, según la clasificación del estudio internacional de reflujo en niños, no encontrando relación entre la afectación en el DMSA y la existencia o no de reflujo en la CUMS. El único caso con RVU grado III correspondía a una niña mayor con trastorno miccional asociado con buena evolución tras tratamiento específico.

Durante el período de estudio, se realizó gammagrafía renal en fase tardía en 17 pacientes, encontrando lesiones compatibles con cicatrices renales en tres de ellos (7,5%), aunque de menor extensión que la afectación gammagráfica inicial. Ninguno de estos pacientes presentaba RVU en la CUMS. Por negativa familiar no se ha realizado gammagrafía de control a un paciente con afectación focal bilateral en el estudio en fase aguda.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, ninguna de las proteínas ni el cociente urinario analizado para el diagnóstico de localización de la IU (proteína/Cr, albúmina/Cr, IgG/Cr,  $\alpha$ 1-microglobulina/Cr,  $\beta$ 2-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina/Cr, cistatina C, cistati-

naC/Cr, albúmina/ $\beta$ 2-microglobulina, albúmina/ $\alpha$ 1-microglobulina y albúmina/proteínas totales) ha mostrado relación con la afectación gammagráfica inicial y su extensión.

Dichos hallazgos contrastan con los resultados obtenidos por otros autores avalando la fiabilidad diagnóstica y estabilidad de algunas PBPM como indicadores de daño tubular en las condiciones habituales de medida y a diferentes valores de pH, así como con los estudios que demuestran una relación entre IU, albuminuria y lesión gammagráfica, acompañando de forma solapada a marcadores de lesión tubular.<sup>4,9,12,13,15,17,24,33,34</sup> No obstante, y a pesar de su alta sensibilidad, algunas PBPM como  $\alpha$ 1-microglobulina también pueden tener aumentada su excreción en proteinuria glomerular, asociada ésta habitualmente con pérdida urinaria de proteínas de mayor peso molecular, como albúmina o IgG.<sup>9,10,20</sup> En este sentido, nuestros resultados tampoco avalan el mayor rendimiento sobre otros marcadores de la cistatina C, producida y secretada poco después de su síntesis por todas las células nucleadas de un modo constante.<sup>35,39-41</sup>

La falta de relación en nuestro análisis podría justificarse únicamente por el pequeño número de pacientes estudiados, dada la fiabilidad del diagnóstico de IU y el análisis meticuloso de las muestras para asegurar la estabilidad de las diferentes proteínas, así como los estrictos criterios de inclusión para evitar posibles factores de confusión como proteinuria funcional, por rebosamiento, por inmadurez, etc. No obstante, trabajos con un número similar de individuos sí evidencian una relación entre la excreción urinaria de  $\alpha$ 1-microglobulina, albúmina y PNA,

**Tabla 2.** Marcadores urinarios de función renal según afectación gammagráfica

	DMSA	Percentiles			Área bajo la curva
		25	50	75	
Pr/Cr (mg/g)	Normal	400	730	1.000	
	Patológico	410	520	880	0,31 (IC 95% 0,10-0,51)
Alb/Cr (mg/g)	Normal	19,0	96,5	258,5	
	Patológico	17,5	30,5	151,0	0,27 (IC 95% 0,07-0,48)
IgG/Cr (mg/g)	Normal	0,0	0,0	0,0	
	Patológico	0,0	0,0	35,5	0,57 (IC 95% 0,34-0,79)
$\alpha$ 1/Cr (mg/g)	Normal	0	0	0	
	Patológico	0	0	19	0,56 (IC 95% 0,33-0,79)
$\beta$ 2-m (mg/l)	Normal	0,00	0,00	0,23	
	Patológico	0,00	0,00	0,63	0,55 (IC 95% 0,32-0,78)
$\beta$ 2/Cr (mg/g)	Normal	0,00	0,00	1,92	
	Patológico	0,00	0,00	1,50	0,52 (IC 95% 0,29-0,75)
Cistatin (mg/l)	Normal	0,00	0,00	0,05	
	Patológico	0,00	0,00	0,03	0,49 (IC 95% 0,26-0,72)
Cist/Cr (mg/mg)	Normal	0,000	0,000	0,215	
	Patológico	0,000	0,000	0,030	0,42 (IC 95% 0,20-0,64)

aunque no está confirmada ésta en gammagrafía aguda en todos los casos.<sup>4,13,15</sup> Otros estudios, en cambio, tampoco encuentran diferencias en la excreción urinaria de algunas PBPm como  $\alpha$ 1-microglobulina y  $\beta$ 2-microglobulina en enfermos con fiebre de origen no renal y aquellos con sospecha de PNA.<sup>8</sup>

Sin embargo, en este trabajo se encuentra una relación entre el valor de leucocitos del hemograma, el valor de la PCR en suero y la afectación gammagráfica renal, hallazgos no verificados en otros estudios.<sup>4,32</sup> Al igual que otros trabajos, no se encuentra diferencia ni se demuestra la utilidad de la ecografía renal ni de otros parámetros clínicos como la temperatura máxima alcanzada y la duración de los síntomas en el diagnóstico de localización de la IU.<sup>4,32,42</sup>

La gammagrafía con DMSA en fase aguda se considera actualmente el método más sensible para el diagnóstico de PNA.<sup>5-7,42</sup> Para algunos autores es dudosa su utilidad clínica en este período, no así otros que defienden su realización en toda IU febril en niños <2 años. Además, se ha sugerido que una gammagrafía normal en fase aguda puede reemplazar a la cistografía como primera investigación, basado en el hecho de que excluiría un RVU clínicamente significativo. Si la gammagrafía es normal, la probabilidad de desarrollo de cicatrices es muy baja, incluso si existe RVU y en reinfecciones posteriores, por lo que en opinión de numerosos autores no es necesario efectuar ningún otro estudio de imagen.<sup>42-45</sup>

En el presente estudio sólo se evidenciaron lesiones agudas en el 45% de los pacientes con criterios clínicos de PNA, sin síntomas o signos de otra infección bacteriana, lo que contrasta con el mayor porcentaje de otras series, y podría estar relacionado con dificultades técnicas en la realización de la prueba sin sedación en niños pequeños, que forman la mayor parte de la muestra.<sup>4,46</sup> No obstante, a pesar de la opinión defendida por varios autores de la mayor predisposición a lesión renal en IU en niños menores de un año, algunos trabajos muestran una alta incidencia de afectación gammagráfica en pacientes mayores, sin relación entre la edad y el daño renal en niños con PNA.<sup>46,47</sup> En este sentido, en este estudio se observa una relación positiva entre la edad y la afectación gammagráfica, si bien la mayoría de pacientes son menores de un año.

En todos los pacientes se confirmó la normalización de la excreción urinaria de las diferentes proteínas estudiadas tras el tratamiento del cuadro infeccioso, lo que ha sido descrito por otros autores.<sup>4,15,19</sup> Este evento también se produjo en los pacientes con evidencia de cicatriz renal en el DMSA realizado en fase tardía, no confirmando la relación descrita en la literatura entre microalbuminuria y reducción del parénquima renal por cicatriz pielonefrítica, aun en casos con FG normal.<sup>20,22,23</sup>

Por otro lado, la existencia de RVU en la CUMS no mostró ninguna relación con la presencia de lesiones gammagráficas agudas, cicatrices renales y parámetros urinarios de función renal, datos confirmados en estudios con series más amplias.<sup>32,46,48</sup>

Podemos concluir que la gammagrafía renal con DMSA en fase aguda sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de PNA en Pediatría. En el presente estudio no se ha confirmado un aumento de la sensibilidad mediante el uso combinado con marcadores urinarios de función renal. No obstante, es preciso realizar más estudios que confirmen la supremacía, defendida por algunos autores, de la cistatina C respecto a otros parámetros y la utilidad de nuevos biomarcadores, actualmente en evaluación, como KIM-1, NGAL, NHE3, IL-6, IL-8, IL-18, Cyr-61, actina,  $\alpha$ -GST y  $\pi$ -GST.

### Agradecimiento

Al Dr. D. Sanz del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa Román L. Infección urinaria. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. Nefrología pediátrica. 2.<sup>a</sup> edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006;507-20.
2. Jacobson SH, Erlöf O, Ericsson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989;299:703-6.
3. Martinelli J, Modal U, Lindin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring alter urinary infection in childhood. *Br Med J* 1990;300:840-4.
4. Linné T, Fituri 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;8:694-9.
5. Deshpande PV, Jones KV. An audit of RCP guidelines on DMSA scanning after urinary infection. *Arch Dis Child* 2001;84:324-7.
6. 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 Eng J Med* 2003;348:195-202.
7. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernández MA, et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection; a predictor of patient outcome?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:862-6.
8. Sandberg T, Cooper EH, Lidin-Janson G, Yu H. Fever and proximal tubular function in acute pyelonephritis. *Nephron* 1985;41:39-44.
9. Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Alpha1-microglobulin, beta2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1990;4:314-8.
10. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992;6:565-71.
11. Flynn FV, Lapsley M, Sansom PA, Cohen SL. Urinary excretion of Beta2-glycoprotein-1 (apolipoprotein H) and other markers of tubular malfunction in "non-tubular" renal disease. *J Clin Pathol* 1992;45:561-7.
12. Zöller G, Wiedemann G, Kallerhoff M, Zappel H, Weber MH,

- Ringert RH. Microproteinuria and enzymuria in fever and pyelonephritis in childhood. A prospective study of 180 children. *Urologe A* 1997;36:68-76.
13. Everaert K, Raes A, Hoebeke P, Samijn W, Delanghe J, Vande Wiele C, et al. Combined use of urinary alpha1-microglobulin and 99mTcDMSA scintigraphy in the diagnosis and follow-up of acute pyelonephritis and cystitis in children. *Eur Urol* 1998;34:486-91.
  14. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:697-700.
  15. 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;53:283-7.
  16. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002;323:121-8.
  17. Penders J, Delanghe JR. Alpha-1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2004;346:107-18.
  18. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:288-91.
  19. Abitbol CL, Chandar J, Onder AM, Nwobi O, Montané B, Zilleruelo G. Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2006;21:995-1002.
  20. Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. *Nefrología pediátrica*. 2ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006;425-33.
  21. Grubb A. Diagnostic value of análisis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38(1):S20-7.
  22. Jacobson SH, Lindvall N, Lins LE. Renal size, glomerular function and urinary excretion of albumin and beta2-microglobulin in patients with renal scarring due to pyelonephritis. *Acta Med Scand* 1987;222:261-6.
  23. Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996;10:705-8.
  24. Tomlinson PA, Dalton RN, Hartley B, Haycock GB, Chantler C. Low molecular weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatr Nephrol* 1997;11:285-90.
  25. Hjorth L, Helin I, Grubb A. Age-related reference limits for urine levels of albumin, orosomucoid, immunoglobulin G and protein HC in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:65-74.
  26. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B, editores. *Nefrología Pediátrica*, 2ª edición basal, plasma. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006;39-49.
  27. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1278-80.
  28. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:277-81.
  29. Abitbol CL, Bauer CR, Montane B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18:887-93.
  30. Ojala Riitta, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Luukkaala T, Uotila J, Tammela O. Tubular proteinuria in pre-term and full-term infants. *Pediatr Nephrol* 2006;21:68-73.
  31. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
  32. Lavocat MP, GRanjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 1997;27:159-65.
  33. Klasen IS, Reicheri LJM, de Kat Angelino CM, Wetzels JFM. Quantitative determination of low and high molecular weight proteins in human urine: influence of temperature and storage time. *Clin Chem* 1999;45:430-2.
  34. Payn MM, Webb MC, Lawrence D, Lamb EJ. Alpha-1-microglobulin is stable in human urine ex vivo. *Clin Chem* 2002;48:1136-8.
  35. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004;41:111-8.
  36. Lehrnbecher T, Greissing S, Navid F, Pfüller H, Jeschke R. Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha-1-microglobulin excretion in childhood. *Pediatr Nephrol* 1998;12:290-2.
  37. Lun A, Ivandic M, Priem F, Filler G, Kirschstein M, Ehrlich JHH, et al. Evaluation of pediatric nephropathies by a computerized Urine Protein Expert System (UPES). *Pediatr Nephrol* 1999;13:900-6.
  38. León González J, García Nieto V, Hernández Rodríguez A, Fernández González LM. Estudio de la función renal en niños diagnosticados de ectasia piélica en el primer año de la vida. *An Pediatr* 2001;54:458-62.
  39. Conti M, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Moutereau S, Manivet P, et al. Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples. *Clin Chem* 2005;51:272-3.
  40. Yamamoto H, Yamada T, Itoh Y. Probable involvement of cathepsin D in the degradation of beta2-microglobulin in acidic urine. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:495-9.
  41. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the N Latex Cystatin C assay on the Behring Nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:1-8.
  42. 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;22:1002-6.
  43. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008;23:9-17.
  44. Stefanidis C, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:937-47.
  45. 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* 2000;315:905-8.
  46. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439-44.
  47. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17-9.
  48. Garin EH, Olavarria F, García-Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis alter acute pyelonephritis. *Pediatrics* 2006;117:626-32.