

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



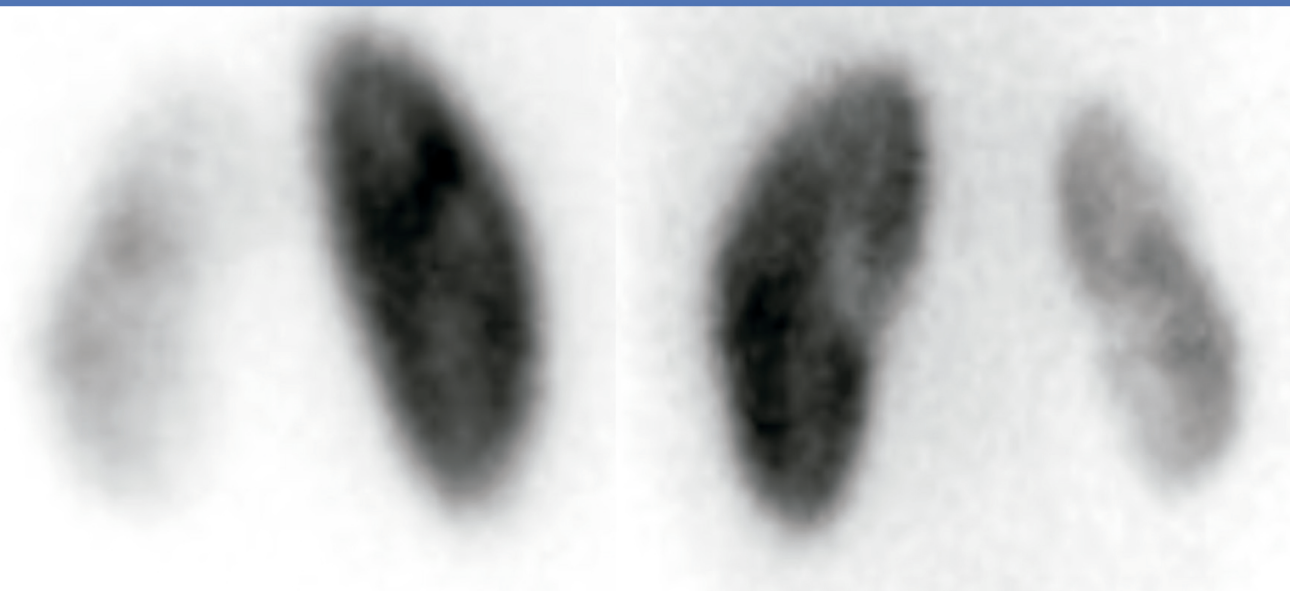
**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Pediatria, d'Obstetria i Ginecologia
i de Medicina Preventiva i Salut Pública
Facultat de Medicina

TESI DOCTORAL

DANY RENAL PERMANENT DESPRÉS D'UN EPISODI DE PIELONEFRITIS AGUDA EN NENS I NENES MENORS DE DOS ANYS

MARIA MÉNDEZ HERNÁNDEZ



Dirigida per
DOCTOR CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

Barcelona, 2023



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia,
i de Medicina Preventiva i Salut Pública

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

DANY RENAL PERMANENT DESPRÉS D'UN EPISODI DE PIELONEFRITIS AGUDA EN NENS I NENES MENORS DE DOS ANYS D'EDAT

TESI DOCTORAL

MARIA MÉNDEZ HERNÁNDEZ

Per optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona

Dirigida per

DOCTOR CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

Barcelona, gener 2023

La simplicitat és la sofisticació més gran

Leonardo da Vinci

ÍNDEX

ACRÒNIMS I ABREVIATURES	13
AGRAÏMENTS	17
RESUM	21
SUMMARY	23
INTRODUCCIÓ	27
Antecedents i estat actual del tema	27
Infecció urinària i dany renal permanent: antecedents històrics.....	27
Reflux vesiculoureteral i dany renal permanent.....	28
Altres factors de risc de dany renal permanent.....	30
Evolució del risc de dany renal permanent al llarg dels anys	30
Consideracions actual	32
Modificació de les guies de pràctica clínica.....	33
Corroborem l'adequació de les guies actuals?.....	34
Possibles exploracions complementàries (EC) després d'una IU	34
Ecografia renovesical	35
Cistografia.....	36
Gammagrafia renal amb DMSA	38
Renograma isotòpic amb MAG3 i diürètic	39
Ecografia renal amb contrast o ecocistografia.....	39
Cost econòmic de les diferents EC en el seguiment de pacients amb PNA...	40
Radiació de les diferents EC en el seguiment de pacients amb PNA.....	41
JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS	45
Justificació.....	45
Hipòtesis.....	46

OBJECTIUS.....	49
Objectiu general.....	49
Objectius específics.....	49
MATERIAL I MÈTODES	53
Població d'estudi	53
Diferents cohorts d'estudi.....	53
Criteris de selecció	54
Protocol de seguiment a CE de pediatria de pacients amb PNA.....	55
Obtenció de dades.....	56
Composició de les cohorts.....	57
Criteris d'avaluació.....	60
Tècniques.....	60
Uroanàlisi	60
Obtenció de mostra per urinocultiu.....	60
Anàlisi hematològica i bioquímica	61
Urinocultiu	61
Hemocultiu	61
Ecografia renovesical	62
Cistografia isotòpica directa.....	62
CUMS.....	62
Gammagrafia renal amb DMSA	63
Renograma isotòpic (Gammagrafia renal amb MAG3 Tc99m).....	63
Determinació de la tensió arterial	64
Estimació de la funció renal.....	64
Definicions.....	64
DRP	64
HTA	65
Anàlisi estadística.....	65
Consideracions ètiques.....	66

COHORT 1	69
RESUM	69
OBJECTIUS	69
Objectiu principal.....	69
Objectius específics	69
METODOLOGIA	70
Diseny i tipus d'estudi.....	70
Població d'estudi	70
Tractament empíric.....	70
Seguiment a CE.....	70
Criteris de selecció	71
Mida de la mostra	72
Sistema de recollida de dades	72
Variables.....	72
RESULTATS	73
Anàlisi descriptiva	73
Característiques demogràfiques	73
Antecedents	73
Simptomatologia	73
Uroanàlisi	73
Resultats hematològics i bioquímics	74
Resultats microbiològics	74
Tractament	75
Exploracions complementàries d'imatge	77
Intervencions quirúrgiques.....	79
Dany renal permanent	79
Anàlisi comparativa entre pacients amb DRP i sense	80
Característiques demogràfiques	80
Antecedents	82
Simptomatologia	83
Uroanàlisi	85

Resultats microbiològics	86
Resultats analítics	89
Tractament i evolució clínica	90
Recurrència de infeccions urinàries.....	93
Exploracions complementàries d'imatge	94
Valoració global de factors de risc de cicatrització renal	97
Nombre de factors de risc i DRP.....	100
Regressió logística	101
COHORT 2A.....	105
RESUM	105
OBJECTIUS.....	105
Objectiu principal.....	105
Objectius específics	105
METODOLOGIA	106
Disseny i tipus d'estudi	106
Desenvolupament de l'estudi.....	106
Població d'estudi	107
Tractament empíric de les PNA.....	107
Seguiment a consultes externes	107
Selecció de pacients.....	109
Mida de la mostra	109
Sistema de recollida de dades	111
Variables	111
RESULTATS	112
Anàlisi descriptiva	112
Característiques demogràfiques	112
Antecedents	112
Simptomatologia	112
Uroanàlisi	112
Resultats hematològics i bioquímics	113

Resultats microbiològics	113
Tractament	114
Exploracions complementàries d'imatge: ecografia renovesical.....	115
Resultats estudi PED-EO-16-01	116
Anàlisi comparativa entre pacients amb cicatrius i sense	118
Característiques demogràfiques	118
Antecedents	119
Simptomatologia	119
Uroanàlisi	122
Resultats microbiològics	123
Resultats hematològics i bioquímics	124
Tractament i evolució clínica	124
COHORT 2B	131
RESUM	131
OBJECTIUS.....	131
Objectiu principal.....	131
Objectius específics	131
METODOLOGIA	132
Disseny i tipus d'estudi	132
Població d'estudi	132
Criteris de selecció	132
Mida de la mostra	133
Sistema de recollida de dades.....	133
Variables.....	134
RESULTATS	135
Anàlisi descriptiva	135
Característiques demogràfiques	135
Antecedents	135
Simptomatologia	135
Uroanàlisi	135

Resultats analítics	136
Resultats microbiològics	136
Tractament	138
Exploracions complementàries d'imatge	139
Intervenció quirúrgica	142
Resultats globals de DRP	142
Anàlisi comparativa entre pacients amb DRP i sense	143
Característiques demogràfiques	143
Antecedents	145
Simptomatologia	146
Uroanàlisi	148
Resultats microbiològics	149
Resultats analítics	151
Tractament i evolució clínica	152
Proves d'imatge.....	155
Valoració DRP	158
Valoració global de factors de risc de cicatrització renal	158
Nombre de factors de risc i DRP.....	160
DISCUSSIÓ	165
Cohort 1	165
Comparació dades de la cohort amb les descrites prèviament a la literatura	166
Displàsia, cicatrius i progressió del DRP	171
Altres factors de risc	172
Cohort 2A	172
Son comparables les cohorts 1 i 2?.....	173
Resultats cohort 2A.....	173
Cohort 2B	175
Dades globals.....	177
Comparació de les tres cohorts	181

Estalvi econòmic amb l'aplicació del nou protocol	186
Estimació de cost de l'estudi de infants amb PNA a Catalunya	187
Estalvi de radiació amb l'aplicació del nou protocol.....	188
Limitacions	188
Fortaleses	190
Implicacions futures	190
CONCLUSIONS.....	191
BIBLIOGRAFIA.....	195

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

- AF:** Antecedents familiars
- AMC:** Amoxicil·lina amb àcid clavulànic
- AMP:** Ampicil·lina
- APN:** Acute pyelonephritis
- CE:** consultes externes
- CFU:** cefuroxima
- CFX:** Cefotaxima
- CUMS:** Cistografia miccional seriada
- DE:** Desviació estàndard
- DMSA:** àcid dimercaptosuccínic
- DRP:** Dany renal permanent
- EC:** exploracions complementàries
- FR:** Factor de risc
- HTA:** Hipertensió arterial
- IC:** interval de confiança
- IR:** Insuficiència renal
- IU:** infecció urinària
- MAG3:** mercaptoacetilglicina
- MBq:** megabecquerel
- mCi:** milicurio

mSv: milisieverts

NA: no aplica

OD: Odds ratio

PCT: Procalcitonina

PCR: Proteïna C reactiva

PNA: Pielonefritis aguda

PRD: Permanent renal damage

RVU: Reflux vesiculoureteral

Tc99m: Tecneci 99m

ufc: Unitats formadores de colònies

vr: valor de referència

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi doctoral és fruit de la col·laboració de molts i diversos professionals de l'Hospital Germans Trias i Pujol: pediatres, radiòlegs, microbiòlegs, analistes, tècnics, infermers entre d'altres, sense els que no hauria estat possible la realització d'aquest treball i als que vull agrair la seva participació i inestimable ajuda.

Al Dr. Carlos Rodrigo, actual Director Clínic Territorial de l'Àrea Pediàtrica de l'Hospital Germans Trias i Pujol, director i tutor d'aquesta tesi, mestre, company i amic, per ser el meu referent en pediatria i impulsar-me sempre a seguir avançant. Gràcies per ser un exemple, per donar-me el teu recolzament i confiança, inclús en la distància.

A la Paula Sol Ventura, pediatra, companya i amiga, per endinsar-me i ajudar-me en el complex món de la estadística i del SPSS i per la teva paciència, gran ajuda i amistat.

A la Maria Barjuan, gran pediatra i amiga, sense la que no hauria estat possible aquesta tesi, per la seva col·laboració i dedicació en la part prospectiva del treball.

A la resta de l'equip de pediatria de l'Hospital Germans Trias i Pujol, la meva segona família, sempre atents i col·laboradors en nous projectes, per la cerca constant de pacients amb infeccions urinàries, gràcies al que ara disposem d'aquesta gran base de dades que és el pilar fonamental d'aquest treball.

A l'equip de radiodiagnòstic de l'Hospital Germans Trias i Pujol, especialment a la Cristina Pérez Balagueró, i al Raul Rodríguez Iniesta per la seva ajuda amb les ecografies.

Als pacients i les seves famílies, que disposen la confiança en nosaltres i han acceptat participar en aquest estudi.

Als meus pares, que sempre han confiat en mi i m'han recolzat en tot.

A la Helena i a la Marta, les meves filles, metgesses també, per la vostra col·laboració amb els excels i el disseny d'aquesta tesi, i per fer-me esforçar i seguir avançant. He volgut ser un referent per vosaltres en l'esforç, la responsabilitat i la constància i els darrers anys heu estat vosaltres un referent per a mi. Sou unes grans professionals i unes grans persones.

A tu, José Luis, per estar sempre al meu costat i la paciència i comprensió que has tingut en les meves etapes de molta feina i dedicació a aquesta tesi.

RESUM

RESUM

La pielonefritis aguda (PNA) és una infecció molt freqüent a l'edat pediàtrica i durant molts anys s'ha considerat que s'associa a dany renal permanent (DRP) i a possible evolució a hipertensió arterial (HTA) i insuficiència renal. Per aquest motiu s'ha sotmès als infants que presentaven una PNA a múltiples exploracions complementàries per determinar si patien DRP.

Al llarg dels anys s'ha pogut comprovar que la presència de DRP després de una PNA és poc prevalent, i associada a determinats factors de risc, pel que les guies de pràctica clínica han recomanat anar disminuint progressivament tan les exploracions complementàries que es realitzaven a aquets pacients com el seguiment clínic.

Així, segons les recomanacions vigents, al nostre centre es va fer un canvi de protocol l'any 2010, i vam passar de realitzar a tots els pacients que havien presentat PNA una gammagrafia renal als 6 mesos de seguiment i a la majoria d'ells una cistografia, a fer aquestes exploracions només en un petit grup de pacients que presentaven algun factor de risc (alteració de la ecografia prenatal o postinfecció, infeccions múltiples, infecció causada per microorganismes inusuals, tractament incorrecte o evolució desfavorable).

Aquest canvi ha suposat una gran disminució de exploracions complementàries (molestes i costoses) i de les visites de seguiment en aquets pacients.

Però, és adequat aquest canvi? Donat que les repercussions de les infeccions urinàries poden ser a llarg termini, podem estar segurs de que aquets pacients quan arribin a l'edat adulta no tindran cap afectació significativa?

Per tal de corroborar l'adequació de les noves recomanacions, s'ha dut a terme un estudi prospectiu de un grup de pacients sense factors de risc en els

que només s'havia realitzat una ecografia renovesimal, avaluant als 4 anys de seguiment la funció renal i realitzant nova ecografia per detectar la presència de DRP i s'ha comparat amb els resultats d'afectació renal permanent de la cohort prèvia al canvi del protocol (2005-2010).

La incidència de DRP en la cohort general, que inclou 302 pacients, és del 8,7 %, i en la cohort de pacients de baix risc del període post canvi de protocol (2010-2015), que inclou 95 pacients, és del 8,4 %. Significa això que la selecció de pacients de baix risc que no precisen seguiment no ha estat adequada?

Per aquest motiu s'ha avaluat la incidència de DRP en els pacients amb factors de risc de la cohort del 2010-2015. En aquesta cohort de 64 pacients que presentaven algun factor de risc per presentar DRP, la incidència ha estat del 21,9%. A més de la major incidència de DRP, les troballes detectades són més importants que en la cohort de pacients sense factors de risc. D'altra banda, tots els pacients sense factors de risc amb DRP tenen lesions corticals úniques i petites, probablement sense cap repercussió clínica; en canvi, en el grup de pacients amb algun factor de risc, més de la meitat (57,14 % del grup amb factors de risc i un 12,5 % de tota la cohort del 2010-2015) presenten DRP significatiu, amb cicatrius múltiples o disminució de la mida renal.

En conseqüència, l'estudi mostra com la reducció d'exploracions complementàries després de una PNA en pacients menors de dos anys recomanada en les actuals guies de pràctica clínica és segura, permet disminuir les molèsties als pacients i les seves famílies i els costos al sistema sanitari, sense deixar de detectar pacients que poden requerir un seguiment a llarg termini per risc de presentar HTA i insuficiència renal com a seqüeles de DRP.

SUMMARY

Acute pyelonephritis (APN) is a very common infection in the pediatric age that for many years has been considered to be associated with permanent renal damage (PRD) and possible evolution to hypertension (HTN) as well as renal failure. For this reason, children presenting with APN underwent multiple complementary examinations to determine if they suffered from PRD.

Over the years it has been possible to verify that the presence of PRD after an APN is not very prevalent, and associated with certain risk factors, so the clinical practice guidelines have recommended that the complementary examinations carried out in those patients as clinical follow-up.

Thus, according to current recommendations, a protocol change was made at our center in 2010, that made us go from performing a renal scintigraphy to all patients who had presented with APN at the 6-month follow-up and to most of them a cystography, to performing these examinations only in a small group of patients who presented some risk factor (alteration of prenatal or post-infection ultrasound, multiple infections, infection caused by unusual microorganisms, incorrect treatment or unfavorable evolution).

This change has led to a great decrease in complementary examinations (annoying and expensive) and follow-up visits in these patients.

But is this change appropriate? Given that the repercussions of urinary infections can be long-term, can we be sure that when these patients reach adulthood will not have any significant effects?

In order to corroborate the adequacy of the new recommendations, a prospective study has been carried out including a group of patients without risk factors in whom only a reno-vesical ultrasound had been performed. After 4 years of follow-up, there was an evaluation of their renal function and a new ultrasound was performed in order to detect the presence of PRD. The

permanent renal involvement in this group of patients was then compared with the one found in the cohort prior to the protocol change (2005-2010).

The incidence of PRD in the general cohort, which includes 302 patients, is 8.7 %. and in the cohort of low-risk patients from the post-protocol change period (2010-2015), which includes 95 patients, is 8.4 %. Does this mean that the selection of low-risk patients who do not need follow-up was not appropriate?

For this reason, the incidence of PRD has been evaluated in patients with risk factors in the 2010-2015 cohort. In that cohort of 64 patients who presented some risk factor for PRD, the incidence was 21.9 %. In addition to the higher incidence of PRD, the findings detected are more important than in the cohort of patients without risk factors. On the other hand, all patients without risk factors with PRD have unique and small cortical lesions, probably without any clinical repercussions. On the other hand, in the group of patients with some risk factor, more than half (57.14 % of the group with risk factors and 12.5 % of the entire 2010-2015 cohort) have significant PRD, with scars multiple or decreased kidney size.

Consequently, the study shows how the reduction of complementary examinations after an APN in patients under two years of age recommended in the current clinical practice guidelines is safe, reduces inconvenience to patients and their families, as well as reduces the costs to the healthcare system, without failing to detect patients who may require long-term follow-up due to the risk of HTN and renal failure as sequelae of PRD.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA

Infecció urinària i dany renal permanent: antecedents històrics

La infecció urinària (IU) és molt freqüent en l'edat pediàtrica i segons la localització i l'edat del pacient ens obliga a descartar algunes patologies subjacents. És una de les causes principals d'infeccions bacterianes en els pacients menors de 2 anys amb síndrome febril, amb una prevalença que oscil·la entre el 3 % i el 7 % i en lactants menors de 2 mesos entre el 8 % i el 14 %.^{1,2}

Durant molts anys s'ha associat les IU recurrents en nens i nenes al risc de patir dany renal permanent (DRP) amb possible evolució a hipertensió arterial (HTA) i a insuficiència renal terminal (IR).^{3,4}

Però al llarg dels darrers anys, la història natural de les IU, el potencial desenvolupament de cicatrius renals i seqüeles a llarg termini, han anat canviant radicalment, en funció dels nous coneixements i de la millora del diagnòstic prenatal de les uropaties, entre d'altres. Actualment sabem que tot i que la IU és bastant freqüent en la població pediàtrica, el risc de desenvolupar cicatrius renals és baix (aproximadament un 5 %).⁵ I el risc de que aquestes derivin en afectació renal amb hipertensió, proteïnúria, preeclàmpsia i IR, és encara més baix.^{6,7}

Fa 50 anys el cirurgià pediàtric Deluca, del Floting Children Hospital de Boston, va descriure l'existència de DRP en 210 de 597 nens i nenes que havien presentat IU recurrents,⁸ en una publicació a la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*. Sis mesos més tard, a la mateixa revista, Steele et al. des de Massachusetts publiquen un altre estudi en el que fan un seguiment als 11-17 anys de 72 nens i nenes hospitalitzats per IU: el 18 % havien mort, 8 % tenien IR i 22 % tenien IU recurrents.⁹ Els dos estudis

assumien que el dany renal estava relacionat únicament amb la IU, sense tenir en compte la possibilitat de que alteracions renals congènites podien contribuir a aquets resultats.

Uns anys més tard, Jacobson et al. de l'Institut Karolinska d'Estocolm, van publicar al British Medical Journal un article alertant de les greus conseqüències a llarg termini de les cicatrius corticals en infants després d'haver patit una pielonefritis aguda (PNA);¹⁰ va fer seguiment a 30 pacients que presentaven cicatrius renals durant més de 20 anys, i va trobar que tenien un alt risc de HTA (23 %), IR (10 %) i d'eclàmpsia (12,5 % de les dones gestants). En el seu estudi el diagnòstic de cicatrius renals es va fer mitjançant urografia endovenosa, realitzada durant la infància després d'haver presentat IU, però no va diferenciar si hi havia alteracions urològiques, si la lesió podia ser congènita o adquirida, si els pacients havien patit una única infecció o múltiples o si s'havien tractat adequadament.

Als anys vuitanta la millora de les ecografies prenatales va permetre evidenciar que en molts casos de reflux vesiculoureteral (RVU), els ronyons eren displàsics abans de néixer.¹¹ Així, contràriament als estudis previs que suggerien que el dany renal que causaven les infeccions era la major causa de DRP en infants, els estudis ecogràfics prenatales van demostrar que moltes d'aquestes lesions eren congènites. Aquesta dada i la millora del diagnòstic i tractament de la IU van posar de manifest que la majoria de pacients que presentaven una PNA si no tenien alteracions congènites no desenvolupaven DRP i que conèixer els factors de risc de presentar aquestes seqüeles era de gran importància per tal de seleccionar adequadament quins d'aquets pacients han de ser avaluats i controlats a llarg termini.

Reflux vesiculoureteral i dany renal permanent

En els anys 70, Bailey et al.¹² proposen el terme «nefropatia per reflux», en substitució del terme «pielonefritis crònica» que s'havia utilitzat durant anys. La presència de RVU i de IU semblaven requisits per aquesta definició. Conseqüentment, tots els nens i nenes amb una IU eren rutinàriament avaluats per descartar alteracions urinàries: es feien cistografies a tots ells, se'ls hi donava tractament antibiòtic profilàctic i en molts, si es detectava RVU es realitzava tractament quirúrgic.

Posteriorment, dos estudis controlats i aleatoritzats van comparar la profilaxi antibiòtica i la correcció quirúrgica en el tractament del RVU amb resultats molt similars amb les dues actuacions.^{13,14} Aquets estudis van trobar elevada prevalença de cicatrius renals (38 %) abans de començar el tractament, però baixa incidència d'aparició de noves cicatrius o progressió de les prèvies (2 % i 9 % respectivament) i no estaven relacionades amb el reflux persistent o noves infeccions. Aquets resultats van ser molt importants perquè van diferenciar per primer cop el dany renal previ a la infecció de les cicatrius relacionades amb la infecció: el dany renal primari és degut a obstrucció prèvia, factors genètics o de desenvolupament (hipo/displàsia) del tracte urinari. Així els processos inflamatoris (pielonefritis) que tenen lloc en el curs de les infeccions, poden també produir cicatrius, però no son la única ni la principal causa del dany renal.

Anys més tard Shaikh et al.¹⁵ realitzen un metaanàlisi en el que avaluen 33 articles, que inclouen 4891 nens i nenes trobant que un 15 % dels pacients amb PNA tenen cicatrius en el seguiment amb gammagrafia renal amb àcid dimercaptosuccínic (DMSA). La presència i el grau de RVU es va associar significativament al desenvolupament de cicatrius: així la prevalença de cicatrius va ser 2,6 vegades superior en pacients amb RVU que en pacients sense RVU, i 2,1 vegades superior en pacients amb RVU d'alt grau respecte als de RVU de baix grau.

Per aquesta raó, les guies de pràctica clínica prèvies al 2010, estaven basades en el fet de que la IU ha estat durant molt temps el signe més important de sospita d'anomalies estructurals o funcionals del tracte urinari amb el consegüent dany renal. Per tot això les guies recomanaven que els pacients pediàtrics amb IU febril havien de ser sotmesos a tot un seguit d'estudis d'imatge que incloïen ecografia renal i del tracte urinari, cistouretrografia miccional seriada (CUMS), i en molts casos, DMSA. La finalitat d'aquestes exploracions era identificar per una banda anomalies del tracte urinari com ara hidronefrosi, obstrucció, alteracions de la bufeta urinària o de la uretra, o RVU que poden predisposar al pacient a l'aparició de noves infeccions o complicacions de les mateixes, i per una altre banda identificar les lesions renals permanents com a conseqüència de la infecció.

Posteriorment a aquestes recomanacions, s'ha anat matisant i aclarint en diferents estudis posteriors quin és el risc real de presentar DRP després de una IU i quins son els factors de risc .

Altres factors de risc de dany renal permanent

El RVU no és l'únic factor de risc de presentar DRP, com queda àmpliament demostrat a la literatura. En una revisió sistemàtica de la literatura Kosmeri et al. descriuen que la febre superior 39 °C, la recurrència de les IU, la durada de la febre i el RVU intens (grau IV o V), son els factors de risc de cicatriçació renal.¹⁶ Stokland et al. relacionen la presència de DRP amb la concentració de la proteïna C reactiva (PCR) i el grau de febre en el moment de la infecció.¹⁷

Karavanaki et al. en un estudi prospectiu amb 148 infants menors de 2 anys que han presentat una IU als que s'ha fet estudi amb DMSA als 6 mesos de la infecció, van trobar que la persistència de la febre més de 48 hores un cop iniciat el tractament i la presència de RVU son els predictors mes significatius de desenvolupament de cicatrius.¹⁸ Hoberman et al. detecten com a factor de risc en una sèrie de 306 pacients menors de dos anys, la durada de la febre de més de 24 h abans de l'inici del tractament, la persistència de la febre més de 36 hores després iniciar el tractament i la existència de RVU.¹⁹

Evolució del risc de dany renal permanent al llarg dels anys

La prevalença de DRP després de un episodi de PNA presenta una gran heterogeneïtat en els diferents estudis, i l'any de publicació es relaciona significativament amb el DRP: així al llarg els anys el risc estimat de presentar DRP ha passat de un 30-40 % en els articles publicats abans dels anys 90, a un percentatge molt inferior, del 10-15 % en els articles posteriors, tal com demostra Shaikh et al. en una revisió de 1533 articles publicats entre 1974 i 2010.¹⁵(Figura 1)

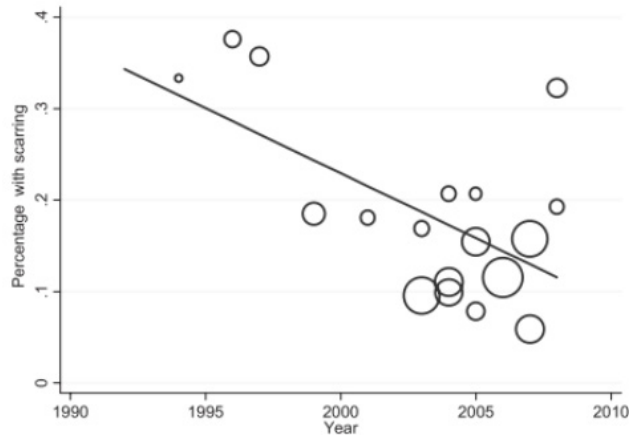


Figura 1: Influència de l'any de publicació en la prevalença de DRP. De Shaikh et al, Pediatrics 2010;126;1084.

Jalo et al. al 2010 fan una revisió sistemàtica de la literatura, analitzant tots els articles publicats que relacionaven IU en infants i DRP. Aquest estudi conclou que amb els estudis d'imatge realitzats després de la primera IU, en absència d'anomalies estructurals renals evidents les infeccions recurrents son una petita causa de dany renal: els infants amb ronyons normals, no tenen un risc significatiu de desenvolupar noves cicatrius com a conseqüència de les IU.²⁰

Més recentment, Swerkersson et al.²¹, sobre una cohort de 1003 infants amb una IU abans dels dos anys, avalua el risc de DRP i el risc de progressió d'aquest. El 13,2 % de nens i nenes desenvolupen DRP, i en el 20 % d'aquest el dany progressa amb el temps, sent factors de risc per aquesta progressió la presència de RVU i les recurrències de les infeccions urinàries.

Amb totes aquestes evidències, que mostren que la majoria de nens i nenes amb PNA no desenvolupen DRP, i que el desenvolupa només un petit percentatge amb factors de risc, va haver un progressiu canvi en les recomanacions de realització d'exploracions complementàries després d'una PNA, reservant la majoria d'exploracions als infants amb més risc. Arreu del món, s'estan proposant protocols menys invasius, per disminuir el número d'exploracions complementàries: aquests protocols disminueixen el

cost econòmic, la radiació i l'estrès físic i psicosocial dels infants que han de ser sotmesos a aquestes exploracions.

Consideracions actual

En els últims 30 anys la història natural de la IU en la població pediàtrica ha canviat molt com a resultat de la generalització del diagnòstic prenatal de les uropaties, les millores del tractament i les millores dels procediments diagnòstics. Aquests canvis han contribuït a crear un estat d'incertesa sobre quins procediments diagnòstics i terapèutics són els més adequats i com establir el seguiment d'aquests pacients. Existeix una àmplia variabilitat en quant a quin tipus d'estudis, fonamentalment estudis d'imatge, s'han de realitzar després del diagnòstic d'un episodi de IU.

En les últimes dècades s'han publicat nombrosos treballs que posen en dubte la utilitat de fer aquestes exploracions, que son agressives pel pacient, molestes, i que comporten irradiació. Per aquest motiu, moltes guies justifiquen la necessitat de reduir el nombre d'exploracions complementàries després d'una IU en la majoria d'infants, ja que:

- La majoria d'infants amb IU tenen baix risc de presentar afectació renal i no presentaran recurrències.^{5,22}
- En el nostre medi, pràcticament tots els infants amb uropatia es detecten de forma prenatal gràcies a les millores del control prenatal i les ecografies prenatales.²³
- El RVU, que s'ha buscat activament durant molts anys en tots els pacients que havien patit una IU, està present en el 25 % dels infants amb IU però probablement un percentatge significatiu de la població general pot tenir-lo de forma asimptomàtica. A més, la majoria de RVU son de baix grau i es resolen espontàniament durant els primers anys de la vida i només els RVU d'alt grau augmenten el risc de lesions renals.
- Tot i que el RVU d'alt grau (grau IV i V), implica un major risc d'afectació renal, és molt poc freqüent (8 %) i sovint l'afectació renal és prèvia a la IU, estant moltes vegades associat a nefropatia ja present al naixement.²⁴

- En absència d'infecció, el RVU no causa dany renal en el període post natal, però si que pot facilitar infeccions renals recurrents. Així, l'objectiu no és diagnosticar i tractar el RVU, sinó intentar evitar les infeccions.²⁴
- En l'antigament anomenada nefropatia per reflux, el dany renal se sol produir *in utero*, perquè en realitat es tracta d'una displàsia nefrourològica, o bé per IU, associades o no a RVU (nefropatia cicatricial).²⁵⁻²⁷

Per tot l'exposat prèviament, a finals del 2010 canvien les guies de pràctica clínica de maneig de les IU febrils en pacients menors de 2 anys d'edat. Les uropaties estructurals greus es diagnostiquen prenatalment, ja no es considera important diagnosticar el RVU, i només cal buscar afectació renal en un petit percentatge de pacients que tenen alt risc de cicatrització.

Modificació de les guies de pràctica clínica

Les recomanacions de les noves guies com National Institute for Health and Clinical Excellence,²⁸ American Academy of Pediatrics,²² European Association of Urology,²⁹ Canadian Paediatric Society,³⁰ Societat Italiana de Nefrologia Pediàtrica,³¹ Asociación Española de Pediatría³² entre d'altres, difereixen respecte les anteriors principalment en la reducció de les exploracions complementàries invasives en el pacients que tenen baix risc de uropatia i de cicatrització renal.

Actualment es recomana realitzar una ecografia renal i de les vies urinàries a tots els infants amb IU febril, ja que és una prova no invasiva i permet detectar anomalies renals i del tracte urinari, i monitoritzar el creixement renal. La CUMS, que és una prova invasiva que irradia, només està indicada quan l'ecografia mostra hidronefrosi, uropatia obstructiva o cicatrius renals, troballes que suggereixin alt grau de RVU, i en cas de IU febril recurrent. La gammagrafia renal, tot i que és la prova més sensible per a detectar pielonefritis en fase aguda i cicatrius renals en fase tardana, és invasiva i irradia, i només estaria indicada en pacients d'alt risc de cicatrització.

Posteriorment a la implementació d'aquets canvis en les guies de pràctica clínica, Breinbjerg et al.³³ ha realitzat un estudi per valorar l'adequació

de les noves guies en quan a les recomanacions de les exploracions complementàries a realitzar després de una PNA, en funció dels factors de risc de dany renal o RVU. En la seva sèrie de 421 pacients amb PNA, detecta un 17,8 % d'alteracions en el DMSA o MAG3 i un 7 % de RVU (4,7 % dels pacients RVU grau III-V). Els factors de risc principals son: infeccions causades per bacteris diferents a *E. coli*, alteració renal detectada per ecografia, elevació de la creatinina i retard en la resposta al tractament (més de 48h). Segons els seus resultats les guies National Institute of Clinical Excellence (NICE) de 2007 (28), Swedish Paediatric society (SPS) de 2013³⁴ i American Academy of Paediatrics (APP) de 2011,³⁵ no tenen una alta sensibilitat ni especificitat per detectar pacients amb alteració del DMSA o MAG3: NICE sensibilitat del 73 % i especificitat del 48 %, SPS sensibilitat del 54 % i especificitat del 55 %, i APP sensibilitat del 38 % i especificitat del 91 %. Tot i així es planteja quina és la importància clínica de detectar cicatrius renals, donat que la majoria de nens i nenes amb cicatrius no tenen alteració de la funció renal.

Corroboem l'adequació de les guies actuals?

El fet que no es realitzi de forma sistemàtica una CUMS a tots els pacients amb ITU febril i es redueixin les indicacions de gammagrafia renal amb DMSA, ha estat motiu de controvèrsia aquests últims anys. No obstant hi ha molts pocs estudis que analitzin les conseqüències de l'aplicació de nous protocols amb reducció dels estudis d'imatge.

Es per això que és important analitzar l'evolució d'aquets pacients i corroborar que el risc d'afectació renal és petit.

Aquest treball té com objectiu la valoració de l'adequació de les guies actuals per detectar nefropatia en pacients que han presentat una pielonefritis abans dels dos anys de vida.

POSSIBLES EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES (EC) DESPRÉS D'UNA IU

Hi ha diverses opcions d'estudis d'imatge, diverses combinacions segons el número, tipus i moment de la realització de les diferents proves i també hi ha diferències segons edat, sexe i clínica de presentació.

No hi ha una pauta idònia o indiscutible, i està en continua revisió.

Les raons per fer estudis d'imatge són:

- Detectar malformacions obstructives.
- Detectar RVU d'alt grau.
- Detectar dany renal.

Tanmateix no hi ha consens sobre quines malformacions, quin grau de reflux o quin grau de dany renal són importants detectar.

Els estudis més freqüentment utilitzats son la ecografia, la cistografia i la gammagrafia renal amb DMSA, el renograma isotòpic amb MAC3 i la ecocistografia.

Ecografia renovesical

És una prova no invasiva que pot donar molta informació sobre alteracions anatòmiques. Permet veure la mida i la morfologia renal, dilatació de les vies urinàries i la bufeta. La ecografia pot detectar reflux només indirectament, si hi ha dilatació de la via urinària.

En un 12-14 % dels casos la ecografia pot no detectar anomalies existents, però gairebé sempre aquestes són menors i no solen influenciar en el seguiment del pacient.

La sensibilitat de la ecografia per detectar alteracions del parènquima renal és propera al 100 % per lesions significatives, i entre el 75 % i el 85 % per detectar lesions clínicament no significatives.³⁶

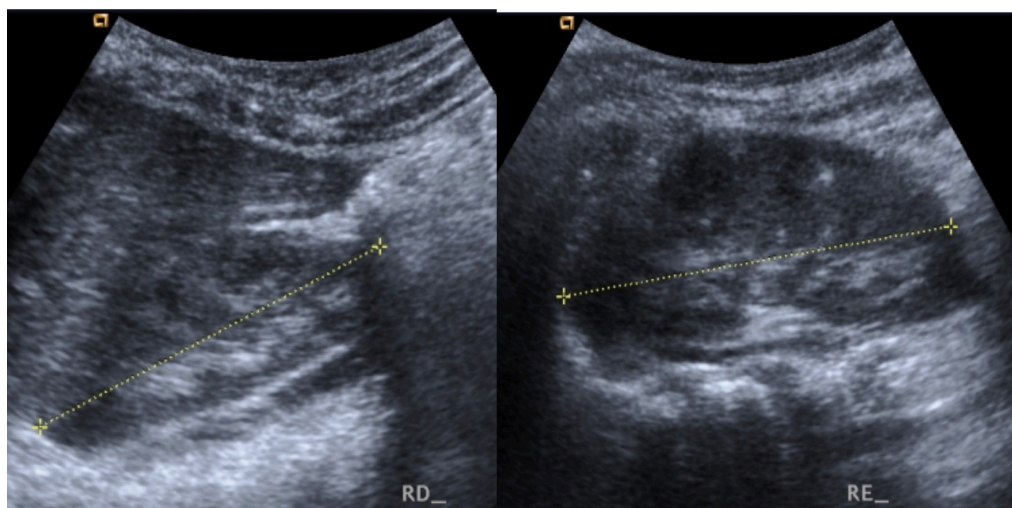


Figura 2: ecografia renal.

Cistografia

La cistografia requereix instil·lació de contrast a la bufeta urinària mitjançant un sondatge. Detecta l'existència de RVU, que és el pas retrògrad de la orina des de la bufeta urinària cap a urèters i pelvis renal. És una alteració funcional que es troba en el 25 % dels pacients que han presentat IU. Hi ha diverses tècniques per fer cistografies:

- Cistouretrografia miccional seriada (CUMS): permet detectar reflux i determinar el grau d'intensitat del mateix, i també permet detectar anomalies uretrals o vesicals (per això és d'elecció en barons). La dosi d'irradiació és elevada.
- Cistografia isotòpica directa: és molt sensible per detectar RVU però no permet quantificar el grau. La irradiació és molt menor, però no permet veure la uretra posterior, per això és la tècnica d'elecció per el seguiment de nens amb RVU i alternativa pel diagnòstic en nenes.
- Cistografia isotòpica indirecta: és la fase cistogràfica d'un renograma, menys sensible que la cistografia directa i requereix la col·laboració del pacient per mantenir la repleció vesical (han de ser pacients continents).

Durant molts anys s'han realitzat cistografies a tots els pacients després d'una IU, per tal de detectar RVU. Actualment sabem que no és essencial detectar refluxos de baix grau, i que en absència d'infecció, el RVU no causa dany renal en el període postnatal.³⁵ Per tot això la tendència és no realitzar la cistografia a tots els pacients.

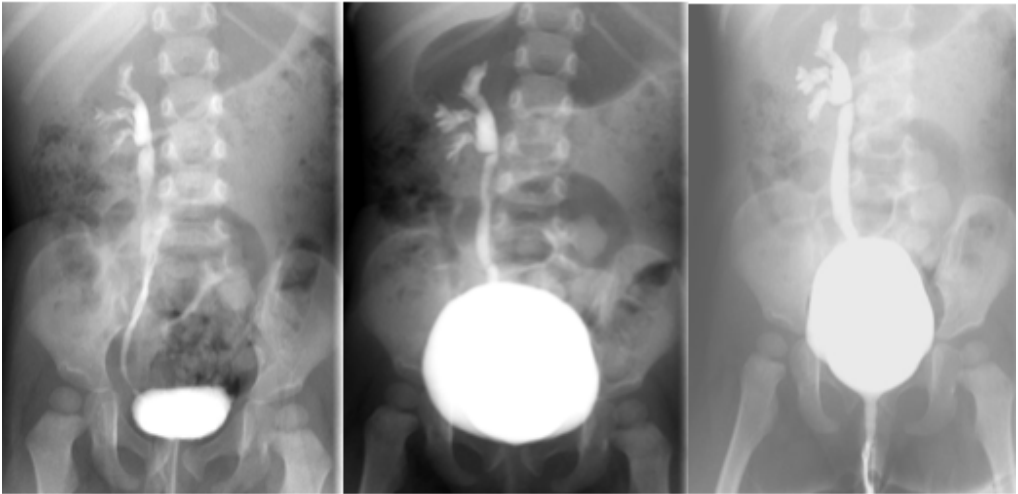


Figura 3: CUMS.

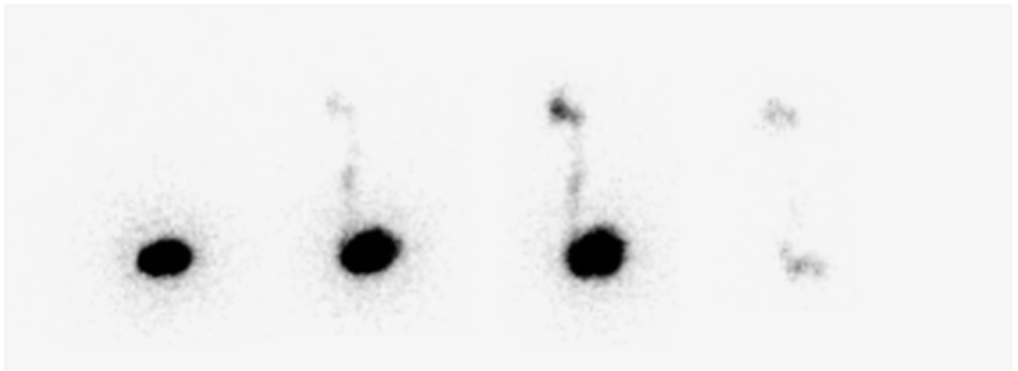


Figura 4: Cistografia isotòpica directa.

Gammagrafia renal amb DMSA

És l'exploració més sensible per detectar afectació del parènquima renal.³⁷ Dóna diferent informació segons el moment en el que es realitza:

- Fase aguda (fins dos mesos després d'una infecció). Dóna informació de si la IU ha afectat al parènquima renal o no, ajudant al diagnòstic de localització de la infecció (tot i que el diagnòstic de localització habitualment es fa per criteris clínics i/o analítics).
- Fase tardana (habitualment a partir dels 6 mesos després de la infecció). Dóna informació de si han aparegut cicatrius al parènquima renal i de la funció renal.

La tècnica també detecta la presència de hipoplàsia renal. Sovint la diferenciació de la hipoplàsia renal i cicatrius és difícil: els ronyons petits amb distribució uniforme de la captació solen ser hipoplàsies congènites i quan la captació està disminuïda en àrees focals corticals solen ser cicatrius relacionades amb la infecció.^{24,26,38} La incidència de lesions renals residuals després d'una IU quan el tractament s'ha realitzat correctament és aproximadament del 10%, però d'aquest percentatge la majoria de casos son petites cicatrius corticals sense repercussió.³³

El risc de cicatrització també depèn de l'edat, sent més elevat al període neonatal i els tres primers mesos de vida, menor fins a l'any i escàs a partir dels 5 anys.²⁵

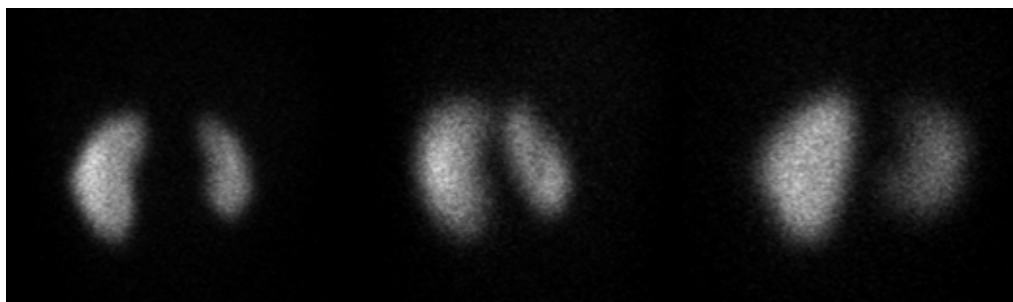


Figura 5: DMSA.

Renograma isotòpic amb MAG3 i diürètic

Permet estudiar processos obstructius de les vies urinàries, diferenciant obstrucció i dilatació. També dona informació de la funció renal i permet detectar cicatrius (80 % de sensibilitat). Si el pacient és continent també permet fer una cistografia indirecta.

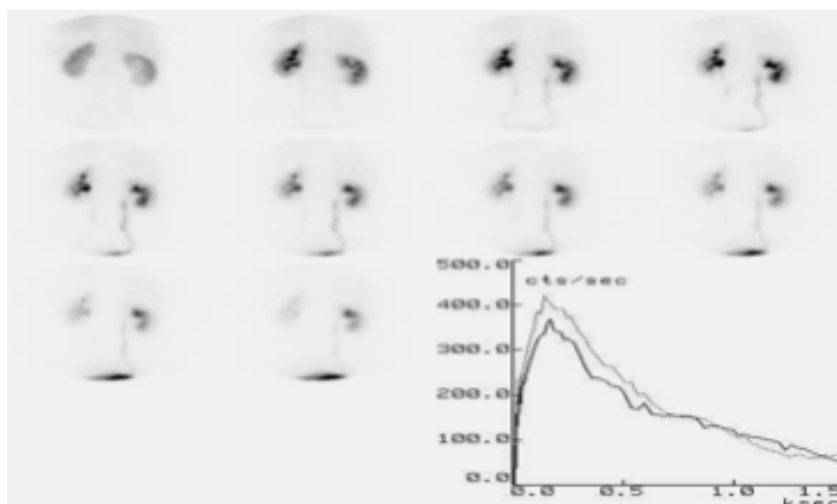


Figura 6: Renograma isotòpic.

Ecografia renal amb contrast o ecocistografia

Als darrers anys s'està implementant aquesta nova tècnica de cistografia que consisteix en realització d'una ecografia basal, posteriorment sondatge vesical trasurretral i administració de sèrum fisiològic fins obtenir mitja repleció vesical. Seguidament s'administra ecopotenciador (Levograf®) diluït amb aigua destil·lada fins repleció vesical completa. Aquest ecopotenciador produeix microbombolles que són visibles ecogràficament i permeten visualitzar el pas del contingut vesical als urèters i pelvis renals en cas de existir RVU.

Aquesta tècnica està desplaçant les altres modalitats de cistografia ja que no produeix radiació.

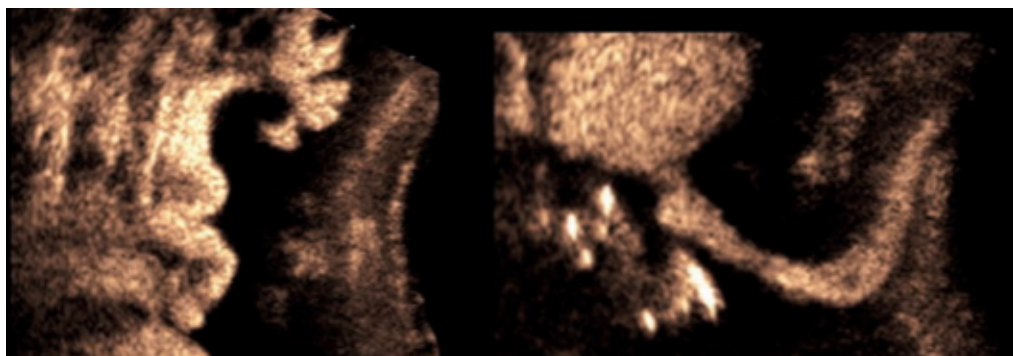


Figura 7: Ecocistografia.

COST ECONÒMIC DE LES DIFERENTS EC EN EL SEGUIMENT DE PACIENTS AMB PNA

El seguiment de pacients que han presentat un episodi de PNA té un cost econòmic, derivat de les diferents exploracions complementàries que es realitzen i de les visites mèdiques de valoració d'aquestes exploracions. Així, diferents abordatges i protocols de seguiment, poden presentar gran variació de costos.

En la taula 1 s'especifica el cost de cada prestació segons el barem del Servei Català de la Salut de l'any 2021. Inclou el cost del servei assistencial (facultatiu) i el cost de la unitat de tractament (infermeria, fungibles, manteniment...). Inclou també costos directes i indirectes provinents de la imputació de la estructura organitzativa de l'hospital.

Prestació	Cost
Ecografia renovesical	60 €
CUMS	101 €
DMSA	47 €
Cistografia isotòpica	80 €
Renograma	66 €
Ecografia amb contrast	155 €
Primera visita especialista	171 €
Visita successiva especialista	80 €

Taula 1: Cost de les diferents prestacions.

Segons aquets imports, podem estimar el cost per cada infant que ha patit una PNA segons els diferents protocols de seguiment:

Segons les guies de pràctica clínica clàssica, realitzant a tots els pacients ecografia, cistografia i gammagrafia, el cost per pacient és de 539 € (incloent EECC i visites mèdiques). I actualment, que la ecografia amb contrast està desplaçant les altres tècniques de cistografia per reduir radiació el cost per pacient seria de 592 €.

En canvi segons les guies actuals, es realitzaria a tots els pacients només ecografia, i el cost per pacient és de 218 €, reservant la resta de EECC i el seguiment posterior només als pacients amb criteris de risc.

RADIACIÓ DE LES DIFERENTS EC EN EL SEGUIMENT DE PACIENTS AMB PNA

Excepte la ecografia abdominal, la resta de exploracions complementàries que es realitzen a nens i nenes que han presentat una PNA els exposa a radiació ionitzant.

A la taula 2 s'exposa la radiació estimada de cada una de les EC.

Exploració complementària	Dosis radiació (mSv)
Ecografia renovesical	0,0
CUMS	0,6
DMSA	0,7
Cistografia isotòpica	0,003
Renograma	0,4
Ecografia amb contrast	0,0

Taula 2: Radiació de les diferents EC³⁹.

JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS

JUSTIFICACIÓ

La PNA és una infecció molt prevalent a l'edat pediàtrica, especialment en pacients menors de dos anys, i potencialment pot derivar en DRP, comportant importants seqüeles al llarg de la vida de l'infant, que es manifestaran fonamentalment en l'edat adulta en forma de hipertensió, eclàmpsia i IR.

L'avaluació d'aquets pacients pot requerir la realització de proves invasives, que son molestes, irradien, tenen un cost sanitari i requereixen un seguiment llarg termini, durant tota la infància que ocasiona múltiples visites, desplaçaments i dedicació de temps per part de les famílies.

Conèixer els factors de risc de presentar aquestes seqüeles és de vital importància per tal de seleccionar adequadament quins d'aquets pacients han de ser avaluats i controlats a llarg termini, i quins pacients no tindran cap repercussió i per tant no necessiten més EC i seguiment.

Actualment les guies de pràctica clínica i també, consegüentment, el protocol del nostre centre, han disminuït molt el número de exploracions complementàries i el seguiment recomanat per la majoria de pacients que tenen una PNA, restringint-los a pacients que tenen algun factor de risc. Donat que les manifestacions poden ser tardanes i donar-se en l'edat adulta, és necessari validar aquestes recomanacions assegurant-nos de que realment aquets pacients sense factors de risc que actualment no fem més EC, no tindran en un futur cap seqüela derivada de la infecció urinària que van patir durant la infància.

HIPÒTESIS

Els pacients menors de dos anys d'edat que presenten una PNA no desenvolupen DRP significatiu si no presenten algun factor de risc. Així, les EC i el seguiment només està indicat en els pacients que tenen un o més factors de risc, i és segur i adequat no realitzar més proves en els pacients sense cap factor de risc.

Per tant, podem corroborar l'adequació de les guies de pràctica clínica actuals i el protocol d'actuació del nostre centre.

OBJETIUS

OBJECTIUS

OBJECTIU GENERAL

Determinació del risc de cicatrització renal després d'un episodi de pielonefritis en diferents cohorts de pacients de menys de dos anys i valorar l'adequació dels canvis de les guies de pràctica clínica, que han disminuït substancialment les exploracions complementàries que es realitzen a aquets pacients.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

- 1) Anàlisi retrospectiva de la cohort 1: pacients amb PNA abans dels dos anys de vida diagnosticats entre l'any 2005 i 2009.
 - 1.1. Anàlisi descriptiva de la mostra.
 - 1.2. Determinació de presència de DRP.
 - 1.3. Comparar pacients amb DRP i sense.
 - 1.4. Determinació de factors de risc associats al DRP.

- 2) Estudi prospectiu de la cohort 2A: pacients amb PNA abans dels dos anys de vida diagnosticats entre el 2010 i el 2015, sense criteris de risc i que participen en l'estudi «*Afectació renal després d'un episodi de pielonefritis aguda en pacients menors de 2 anys d'edat*».
 - 2.1. Anàlisi descriptiva de la mostra.
 - 2.2. Determinació de presència de DRP.
 - 2.3. Comparar pacients amb DRP i sense.
 - 2.4. Determinació de factors de risc associats al DRP.

- 3) Anàlisi retrospectiva de la cohort 2B: pacients amb PNA abans dels dos anys de vida diagnosticats entre el 2010 i el 2015, amb criteris de risc.
 - 3.1. Anàlisi descriptiva de la mostra.
 - 3.2. Determinació de presència de DRP.
 - 3.3. Comparar pacients amb DRP i sense.
 - 3.4. Determinació de factors de risc associats al DRP.
- 4) Comparació cohort 2A i 2B. Corroborar l'adequació de les guies de pràctica clínica actuals; comprovació de que amb elles podem identificar els pacients amb DRP.
- 5) Anàlisi de la disminució del cost econòmic de l'aplicació de les guies actuals, comparat amb les guies prèvies.

MATERIAL I MÈTODES

MATERIAL I MÈTODES

POBLACIÓ D'ESTUDI

Diferents cohorts d'estudi

Amb l'objectiu d'avaluar l'afectació renal després d'un episodi de PNA en pacients <2 anys i analitzar els factors de risc d'aquesta afectació renal, s'han analitzat les dades de dos cohorts de pacients, abans i després del canvi de protocol d'actuació (Figura 8).

- **Cohort 1:** pacients que van presentar PNA entre 2005 i 2009, en els que es va realitzar CUMS i DMSA de forma protocol·litzada.
- **Cohort 2:** pacients que van presentar PNA entre 2010 i 2015, en els que només es van realitzar aquestes exploracions complementàries en pacients que tenien algun factor de risc.
 - **Cohort 2A:** conformada per un subgrup de la cohort 2 de pacients sense criteris de risc que van participar en l'estudi prospectiu per descartar afectació renal als 4 anys d'haver presentat la PNA.
 - **Cohort 2B:** conformada per els pacients de la cohort 2 que tenien algun factor de risc i per tant es van fer estudis per determinar afectació renal.

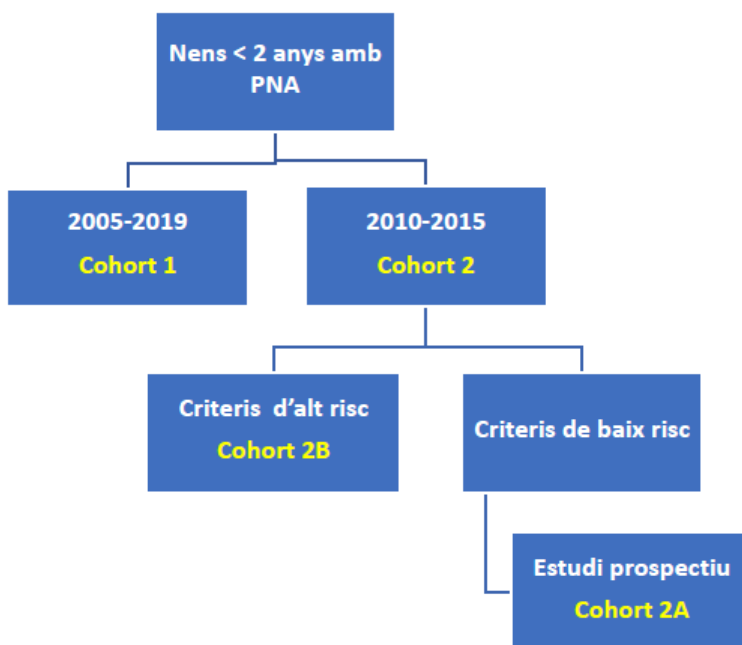


Figura 8: introducció al treball: composició de les 3 cohorts.

Criteris de selecció

S'han inclòs en la mostra de les diferents cohorts els nens i nenes menors de dos anys que han presentat una IU amb criteris de PNA i que han realitzat seguiment a consultes externes de pediatria de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

S'han exclòs els pacients amb diagnòstic prenatal o previ de malformació de la via urinària o que no han realitzat seguiment posteriorment a la PNA a CE.

Criteris d'IU: ^{35,40,41}

S'ha considerat que un pacient presenta IU si compleix els següents criteris:

- Piúria*: esterasa leucocitària positiva en uroanàlisi o presència de 40 o més leucòcits/ μ L per citometria de flux.

- Creixement de al menys 10^4 ufc/ml en de mostra d'orina obtinguda amb cateterisme vesical o punció suprapúbica o al menys 10^5 ufc/ml en mostra d'orina obtinguda per micció espontània.

*En alguns casos s'ha considerat la presència d'urinocultiu positiu sense leucocitúria com a IU probable, quan la clínica era compatible i havent exclòs altres causes d'aquesta.

Criteris de PNA:⁴²

IU més al menys un criteri clínic i un criteri analític (Tabla 3).

Criteris clínics	Criteris analítics
Febre > 38,5° axil·lar	PCR > 20 mg/L
Afectació de l' estat general	PCT > 1 ng/mL
Dolor lumbar	

Tabla 3: Criteris de PNA.

Protocol de seguiment a CE de pediatria de pacients amb PNA

Cohort 1: anys 2005-2009

Als pacients d'aquesta cohort es van realitzar les exploracions complementàries d'imatge d'acord amb les guies de pràctica clínica del moment:

- Ecografia renovesical.
- CUMS en nens i cistografia isotòpica en nenes.
- DMSA passats 6 mesos des de la PNA.

Tots els pacients van rebre tractament profilàctic amb cefadroxil (si eren menors de 6 setmanes) o cotrimoxazole (majors de 6 setmanes) fins descartar la presència de RVU amb la realització de la cistografia.

Cohort 2: 2010-2015

A partir del 2010 es canvien les guies de pràctica clínica, amb una disminució del nombre d'exploracions en la majoria de pacients i es realitzen les següents:

- Ecografia renovesimal.
- Si criteris d'alt risc*: DMSA als 6 mesos.
- Altres exploracions en funció del resultat.
 - Si la ecografia suggereix RVU: valorar cistografia.
 - Si la ecografia suggereix estenosi pieloureteral: renograma.
 - Si alteració de la mida renal o alteració cortical: valorar DMSA.

*Els criteris d'alt risc de cicatrització renal es van considerar:

- infeccions múltiples.
- infecció causada per microorganisme inusual o múltiple.
- ecografia prenatal o posterior a la infecció alterada.
- tractament incorrecte.
- evolució desfavorable.

Els pacients d'aquesta cohort no van rebre tractament profilàctic antibiòtic de forma sistemàtica, només si es detectava alteració morfològica a l'ecografia o cistografia.

Obtenció de dades

Les dades han estat obtingudes d'una base de dades de pacients amb IU atesos a l'Hospital Germans Trias i Pujol des de 2005. Les dades estan anonimitzades i el registre de la base de dades ha estat aprovat per el Comitè d'Ètica de l'hospital (PED-EO-16-01).

S'analitza de forma retrospectiva les característiques demogràfiques de la mostra, l'afectació renal permanent i els factors relacionats.

Composició de les cohorts

Cohort 1: 2005-2009

Composen aquesta cohort 302 pacients. S'analitza de forma retrospectiva les característiques demogràfiques de la mostra, el DRP i els factors relacionats.

Cohort 2: 2010-2015

Composen aquesta cohort 372 pacients. S'analitzen de forma retrospectiva les característiques demogràfiques de la mostra i es divideixen els pacients en dos grups (Figura 9):

Pacients sense factors de risc: aquest subgrup està compost per 308 pacients. Al no presentar factors de risc, per protocol de pràctica clínica només s'havia realitzat ecografia posterior a la infecció, sense altres exploracions complementàries ni seguiment.

D'aquest subgrup de la cohort 2 sense factors de risc s'ha realitzat un estudi prospectiu amb un seguiment posterior per descartar afectació renal, entre 4 i 5 anys després de l'episodi de pielonefritis. Aquest estudi ha estat avaluat i aprovat pel CEIC de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona: «*Afectació renal després d'un episodi de pielonefritis aguda en pacients menors de 2 anys d'edat*» (codi del protocol: PED-EO-16-01).

Els participants en aquest estudi son 95 pacients i composen la cohort 2A

S'ha contactat amb les famílies, i previ obtenció de consentiment informat, s'ha realitzat els següents procediments:

- Determinació de talla, el pes i la tensió arterial (TA).
- Ecografia renovesical i de vies urinàries (avaluació de mida renal, lesions corticals i diferenciació corticomedular).
- Recollida de tres mostres d'orina (primera del matí) i anàlisi de osmolalitat urinària, proteïnúria, microalbuminúria i creatinina i β 2microglobulina en orina.

S'analitzen les característiques demogràfiques, l'afectació renal permanent i els factors de risc relacionats. En aquest cas el DRP s'ha valorat mitjançant la ecografia i l'estudi de funció renal amb l'anàlisi urinària i la determinació de la TA, per evitar procediments invasius als pacients.

Pacients amb un o més factors de risc: aquest subgrup és la cohort 2B i està composta per 64 pacients. Al presentar algun factor de risc per protocol de pràctica clínica en la majoria de pacients s'havia realitzat DMSA als 6 mesos de seguiment o en el seu defecte ecografies seriades de seguiment. S'analitzen de forma retrospectiva les característiques demogràfiques, el DRP i els factors relacionats.

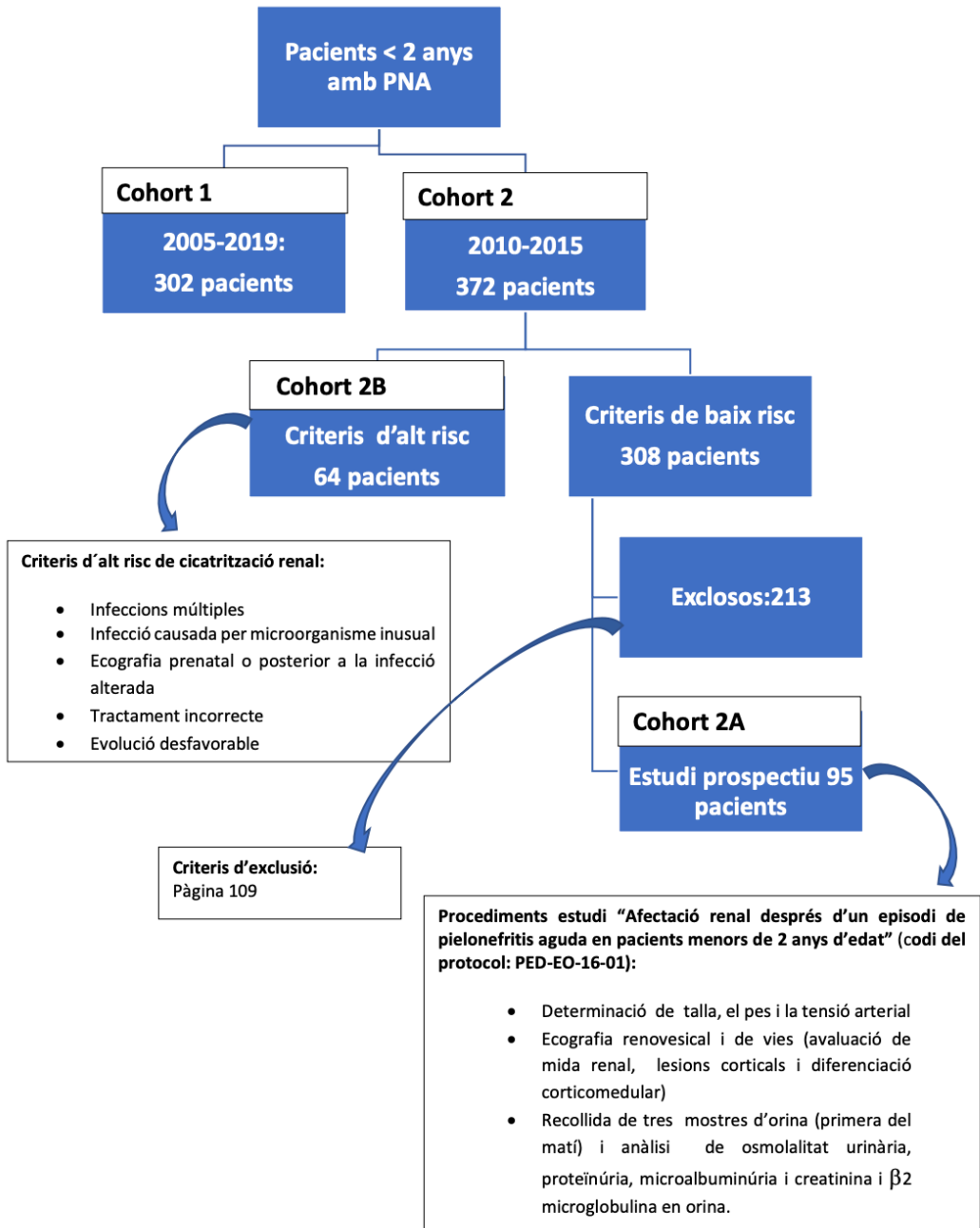


Figura 9: Població d'estudi.

CRITERIS D'AVUACIÓ

La variable principal de l'estudi és la presència de DRP. Aquesta ha estat avaluada en les cohorts 1 i 2B amb gammagrafia renal, ja sigui amb DMSA o amb MAG3-Tc99m, realitzades al menys 6 mesos després de l'episodi de PNA. En alguns casos en que no es disposava de la gammagrafia, s'ha considerat les ecografies de seguiment al menys en un període de 4 anys.

Qualsevol alteració de la gammagrafia ha esta considerada com DRP, ja sigui defectes focals corticals de la perfusió, que s'han considerat cicatrius renals, com disminució global de la perfusió o de la mida renal, que s'ha considerat com a displàsia renal.

En el cas de l'avaluació amb ecografia, s'ha considerat alteració els defectes corticals o la disminució de la mida renal, considerant asimetria renal de >1 cm.

En la cohort 2A, la presència de DRP s'ha avaluat amb ecografia renal en el seguiment al menys als 4 anys de l'episodi de PNA i mitjançant l'estimació de la funció renal amb determinació de la TA i anàlisi de tres mostres d'orina amb determinació osmolalitat urinària, proteïnúria, microalbuminúria i creatinina i β 2microglobulina en orina.

TÈCNQUES

Uroanàlisi

La detecció de leucocitúria s'ha realitzat mitjançant tira reactiva d'orina Combur 10 test® (detecció de nitritúria i esterasa leucocitària) i mètode automatitzat amb citometria de flux System UF-1000®. S'ha considerat el punt de tall de la citometria de flux la presència de 40 leucòcits/ μ L.

Obtenció de mostra per urinocultiu

Les mostres d'orina per realitzar urinocultiu s'han obtingut mitjançant cateterisme vesical o punció i aspiració suprapúbica. En alguns casos en el que el nen o nena ja era continent s'ha obtingut porció mitja de una micció voluntària, retraient el prepuci en nens i mantenint separats els llavis vulvars en nenes.

Anàlisi hematològica i bioquímica

S'ha determinat els leucòcits en sang perifèrica, la proteïna C reactiva (PCR) i la procalcitonina (PCT). Per a la determinació de l'hemograma es van recollir les mostres en tub amb EDTA-K3 i per a la determinació de PCR i PCT, en un tub sense anticoagulant, mitjançant el sistema de buit (Vacutainer, Becton Dickinson and Co). Les mostres de sang total amb EDTA-K3 es van processar abans de dues hores de l'extracció. Les mostres sense anticoagulant, es van centrifugar a 2000 g durant 10 minuts per a l'obtenció de sèrum i posteriorment es van processar.

Es va realitzar l'hemograma amb recompte cel·lular, hemoglobina i diferencial leucocitari per impedància elèctrica, fotometria i tecnologia VCS (volum, conductivitat i dispersió làser) respectivament, en l'analitzador UniCel DxH 900 (Beckman Coulter Inc. Brea, CA, USA).

Es va determinar la PCR en sèrum per immunoturbidimetria en l'analitzador AU5800 (Beckman Coulter Inc. Brea, CA, USA) i la PCT en sèrum per quimioluminescència en l'analitzador Liaison (DiaSorin, Saluggia, Italy).

Urinocultiu

Les mostres d'orina es van sembrar amb sonda calibrada de 10 µL d'orina en plaques cromogèniques chromID®CPSE (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) i es van incubar durant 24 hores a 37 °C en una atmosfera aeròbica seguint procediments microbiològics estàndard. En els cultius en els que es va observar creixement significatiu, la identificació dels aïllaments va ser realitzada per MALDI-TOF (Brucker®), segon procediment del fabricant, i la sensibilitat antibiòtica es va realitzar per el mètode de difusió en disc seguint els criteris de interpretació EUCAST.

Hemocultiu

Es va utilitzar sistema automàtic de lectura continua BD BACTEC™ sistema FX (Becton Dickinson) a 37 °C de incubació durant 5 dies. En els hemocultius en els que es va detectar creixement, es va realitzar la tinció de Gram i un subcultiu en mitjans estàndards que es van incubar a la estufa a 37 °C durant 18-24 hores. Pel la identificació i estudi de sensibilitat antibiòtica (determinació de

la concentració mínima inhibidora) es va utilitzar el Sistema Vitek-2 Compact (bioMérieux, France), amb les targetes ID-GN y AST-N 020 respectivament. Es van seguir els criteris d'interpretació segons EUCAST.

Ecografia renovesical

La ecografia es va realitzar amb els equips SIEMENS ACUSON S2000, Advanced SieClear (sonda 9L4 THI/H 7,00MHz) o TOSHIBA-CANON TUS-Aplio 500 (Sonda Toshiba 10C3 Convex Array 6MHz) amb sonda lineal o convexa segons l'edat del pacient, en decúbit supí amb accés intercostal a línia mitja axil·lar bilateral per valorar els ronyons en talls sagitals i axials i en decúbit lateral dret i esquerre.

Cistografia isotòpica directa

Es va realitzar amb tomogammacàmera de 2 capçals model Discovery NM/CT 670 ES mitjançant l'administració per sonda vesical de un radio traçador de ^{99m}Tc -DTPA o ^{99m}Tc -MAG3 a dosis adequades al pes del pacient (1 mCi - 37 MBq diluït en sèrum fisiològic), seguint les recomanacions de la Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine. Previ al procediment es va administrar una dosi antibiòtica profilàctica amb amoxicil·lina clavulànic (20 mg/kg). Les imatges es van obtenir amb el pacient en decúbit supí, amb el detector de la gammacàmera en posició posterior, amb projecció incloent ronyons i bufeta.

L'estudi és de tipus dinàmic, i es va obtenir una imatge cada 10 segons, iniciant-se quan s'ha omplert la bufeta. La sonda es va pinçar en el moment de màxim ompliment i es va despinçar en la fase miccional. L'estudi dinàmic es va finalitzar quan es va completar la fase miccional.

CUMS

Es va realitzar amb equip radiològic Philips model CombiDiagnosed R90. La tècnica es va realitzar segons protocol del centre, iniciant amb radiografia de abdomen seguidament cateterisme vesical amb catèter 5-8 F via transuretral i administració de contrast iodat Plenigraf (Diatrizoat de sodi i meglumina) sense diluir. Es va procedir a l'ompliment vesical per gravetat

connectant un equip de degoteig a la sonda a una alçada de 1 metre aproximadament. Durant la fase de ompliment es va valorar la presència de RVU passiu mitjançant fluoroscòpia polsada. En el moment de màxima repleció vesical es va retirar la sonda i es va estudiar la uretra durant la micció (de perfil en nenes i projecció obliqua en nens). En aquest moment es va valorar la progressió i aparició RVU actiu. S'ha considerat RVU lleu els graus I i II, RVR moderat el grau III i greu els graus IV i V.

Gammagrafia renal amb DMSA

Es va realitzar amb tomogammacàmera de 2 capçals model Discovery NM/CT 670 ES mitjançant l'administració endovenosa d'una dosi pediàtrica de ^{99m}Tc -DMSA, seguint les recomanacions de la Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine. Les imatges son de tipus estàtic i es van obtenir a les tres hores de la injecció, amb el pacient en decúbit pron en projeccions posterior i obliqües posteriors.

La gammagrafia es va realitzar en tots els casos a partir dels sis mesos de la infecció, per detectar únicament lesions permanents i no detectar lesions agudes pròpies de la pielonefritis.

Renograma isotòpic (Gammagrafia renal amb ^{99m}Tc -MAG3)

Es va realitzar amb tomogammacàmera de 2 capçals model Discovery NM/CT 670 ES mitjançant l'administració endovenosa en forma de bolus de una dosi pediàtrica de ^{99m}Tc -DTPA o ^{99m}Tc -MAG3 (seguint les recomanacions de la Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine) segons el pes del pacient amb un mínim de 1 mCi (37 MBq).

Per l'adquisició de les imatges es va posicionar al pacient en decúbit supí amb el detector de la gammacàmera en posició posterior, incloent la projecció ronyons i bufeta. L'estudi és de tipus dinàmic, i es va obtenir una imatge cada 10-20 segons, iniciant-se amb l'administració del traçador i finalitzant als 25-45 minuts.

Segons criteri mèdic es va administrar furosemida a l'inici de l'exploració o als 15 minuts, a dosi de 0,5 mg/kg.

Determinació de la tensió arterial

La determinació de la TA es va mesurar segons les recomanacions de la Asociación Española de Nefrología (www.aeped.es/protocolos/) en el braç dret, amb el pacient en posició dreta, després d'un repòs de 5 minuts i amb el braç recolzat de forma que la fosa antecubital estava a l'alçada del cor. Es van prendre tres mesures i es va obtenir la mitjana.

Estimació de la funció renal

Per estimació de la funció renal es van recollir 3 mostres d'orina analitzant la osmolalitat, microalbuminúria, creatinina i β 2microglobulina, evitant així extraccions sanguínies en els pacients.⁴³⁻³⁶

Anàlisi de la osmolaritat orina

Es va realitzar amb mètode per descens de punt de congelació en l'analitzador Advanced A2O (Advanced Instruments. Norwood. MA, USA).

β 2microglobulina

Es va realitzar amb quimioluminescència en l'analitzador Immulite 2000 (Siemens Healthineers. Erlangen, Germany).

Microalbuminúria

Es va realitzar amb immunoturbidimetria en l'analitzador AU5800 (Beckman Coulter Inc. Brea, CA, USA).

DEFINICIONS

DRP

Amb gammagrafia s'ha considerat dany renal els defectes corticals i la captació diferencial anormal (superior al 40 %)²⁴. Aquesta disminució de captació tan pot ser deguda a fibrosis secundària a infecció com a focus de displàsia renal.³⁸

Per ecografia s'ha considerat dany renal una discrepància de mida superior a 1 cm, mida inadequada per edat, aprimament cortical amb o

sense depressions del marge corticals i augment de la ecogenicitat del parènquima.²⁴

Tot i que per les imatges no és possible diferenciar dany renal congènit o adquirit si no es disposa de imatges prèvies a la infecció, es pot considerar que lesions corticals focals aïllades sense alteració de la mida renal son cicatrius i lesions generalitzades amb disminució de la mida renal o disminució generalitzada del parènquima son lesions congènites o displàsia.²⁶⁻⁴⁷

HTA

Per valors de referència de la TA es van utilitzar les taules publicades al 2017 per l' Acadèmia Americana de Pediatria ⁴⁸, que estableixen per edat i sexe els percentils de TA en relació al percentil d'alçada. Es defineix com TA elevada la determinació de valors de TA sistòlica i/o diastòlica $> 0 =$ de p90-95 i hipertensió $> p95$.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les dades han estat analitzades utilitzant la estadística descriptiva. Els resultats quantitius s'han expressat com a mitjana (desviació estàndard), mínims i màxims. Les variables qualitatives o dicotòmiques s'han expressat com percentatges. La normalitat de la distribució i la igualtat de variàncies s'han avaluat mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov i la prova de Levene, respectivament. Per la comparació de variables contínues independents s'ha utilitzat la prova t de Student o U Mann-Whitney, segons mida i característica de les variables. S'ha utilitzat una prova de chi-quadrat de Pearson, prova exacte o prova exacte de Fisher segons correspon, per comparar variables categòriques entre grups. Per mesurar l'associació, s'han calculat les odds ratio i els intervals de confiança del 95%.

A la cohort 1 l'anàlisi multivariant s'ha realitzat per regressió logística, sent la variable depenent el dany renal. S'han ingressat les variables independents amb un mètode «cap enrere» amb raó de versemblança, degut a que s'ha realitzat un anàlisi exploratori, i mètode «intro».

El nivell de significança s'ha estimat en $p < 0,05$. L'anàlisi estadística s'ha realitzat utilitzant el software SPSS versió 23.

CONSIDERACIONS ÈTIQUES

Tota la informació continguda en aquest estudi es considera com informació confidencial respectant l'anonimat en tot moment, tal i com marca la legislació vigent (RD 1090/2015) així com el compliment dels requisits de la declaració de Helsinski.

Per realitzar aquest estudi es va accedir a dades de salut dels participants, que van ser tractades amb la màxima confidencialitat, d'acord amb con lo establert en el Reglament (UE) 2016/679 de 27 d'abril relatiu a la protecció de les persones físiques en relació al tractament de les seves dades personals.

L'estudi va estar aprovat per el CEIM de l'Hospital Germans Trias i Pujol, codi del protocol: PED-EO-16-01. A les cohorts 1 i 2B, degut a que era un estudi retrospectiu i que les dades han estat pseudoanonimitzades no es va sol·licitar consentiment informat als tutors dels participants.

A la cohort 2A, al ser un estudi prospectiu, es va sol·licitar consentiment informat als tutors dels pacients.

COHORT 1

PACIENTS MENORS DE 2 ANYS AMB PNA ENTRE 2005 I 2009

COHORT 1

RESUM

Es realitza estudi retrospectiu d'una cohort de pacients menors de dos anys amb primer episodi de PNA amb o sense factors de risc de presentar DRP diagnosticat entre gener 2005 i desembre del 2009, per avaluar la incidència de DRP (displàsia renal i/o cicatrius renals) i els factors de risc associats a aquest. El DRP s'avalua mitjançant gammagrafia renal als 6 mesos de la infecció.

OBJECTIUS

Objectiu principal

- 1) Determinar la incidència de DRP en pacients menors de 2 anys que han patit un primer episodi de PNA.

Objectius específics

- 1) Descriure la població de pacients que han presentat una PNA abans dels dos anys, amb i sense DRP.
- 2) Analitzar l'associació entre DRP i factors demogràfics, clínics, microbiològics, analítics, terapèutics i la presència RVU.
- 3) Determinar els factors de risc de desenvolupar DRP i descriure les característiques dels pacients amb baix risc de presentar DRP amb la finalitat de disminuir les exploracions complementàries a realitzar en un futur.

METODOLOGIA

DISENY I TIPUS D'ESTUDI

Estudi retrospectiu observacional realitzat en centre hospitalari en el que es seleccionen pacients d'ambdós sexes menors de 24 mesos que han presentat PNA i que han fet el seguiment en la unitat específica.

POBLACIÓ D'ESTUDI

Pacients menors de 24 mesos atesos a urgències de pediatria de l'Hospital Germans Trias i Pujol entre gener del 2005 i desembre del 2009, que van ser posteriorment derivats a CE de Pediatria per avaluació i seguiment.

Tractament empíric

El protocol de tractament empíric de les infeccions urinàries vigent durant els 5 anys al centre era:

- Menor de tres mesos: aminoglicòsid i ampicil·lina parenterals.
- Major de tres mesos amb afectació de l'estat general o requeriment d'hospitalització: aminoglicòsid parenteral.
- Major de tres mesos sense afectació de l'estat general i no requeriment d'hospitalització: cefixima oral.
- En casos de sèpsia sense origen clar urinari:
 - Menor de tres mesos: ampicil·lina i cefotaxima endovenosa.
 - Major de tres mesos: cefotaxima endovenosa.

La durada de tractament recomanada va ser de 14 dies.

Seguiment a CE

El protocol de seguiment a CE durant aquesta fase, d'acord amb les guies de pràctica clínica que estaven vigents⁸ era el següent:

Menors de 12 mesos:

- Ecografia a les 2-4 setmanes.
- Cistografia a les 4-8 setmanes.
 - CUMS en nens.
 - Cistografia isotòpica en nenes.
- Gammagrafia renal amb DMSA als 6 mesos.
- Si dilatació pieloureteral o pielocaliciliar en la ecografia: renograma isotòpic amb Tc99m (MAG3).
- Prescripció de profilaxi antibiòtica fins resultat de cistografia.

Entre 12 i 23 mesos:

- Ecografia.
- Gammagrafia renal amb DMSA als sis mesos.
- Si alteració DMSA o ECO suggestiva de RVU: cistografia.

Criteris de selecció:

Criteris d'inclusió:

- Nens i nenes menors de 24 mesos.
- Diagnòstic d'infecció urinària (Veure criteris diagnòstics a pàgina 54).
- Criteris de pielonefritis (Veure criteris de PNA a pàgina 55).
- Seguiment a CE.

Criteris d'exclusió:

- Uropatia coneguda.
- No complir algun dels criteris d'inclusió.

Mida de la mostra

Es van reclutar tots els pacients (n=302) entre els anys 2005 i 2009 que complien els criteris d'inclusió i es van incloure en l'anàlisi estadística.

SISTEMA DE RECOLLIDA DE DADES

Amb l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital Germans Trias i Pujol es va generar una base de dades pseudoanonimitzada recuperant les històries clíniques de pacients que complien els criteris d'inclusió.

Variables

S'han analitzat les següents variables:

- Demogràfiques: edat/sexe.
- Antecedents: antecedents familiars, ecografia prenatal.
- Clíniques: temps d'evolució, febre i altres símptomes.
- Analítiques: leucocitúria, nitritúria, leucòcits, proteïna C reactiva, procalcitonina.
- Microbiològiques: mètode obtenció de la mostra d'orina, urinocultiu, hemocultiu i antibiograma.
- Tractament: empíric inicial, tractament dirigit, resistències al tractament empíric i durada del tractament.
- Evolució: durada de la febre un cop iniciat el tractament.
- EC d'imatge: ecografia, cistografia, gammagrafia renal amb DMSA, MAG3
- Recurrències.
- DRP: displàsia renal i cicatrius renals.
- Intervencions quirúrgiques urològiques.

RESULTATS

ANÀLISI DESCRIPTIVA

Característiques demogràfiques

Es van analitzar 302 pacients. L'edat mitjana de la mostra va ser de 191 (167) dies, amb un mínim de 2 dies i un màxim de 730. La distribució per sexe va ser 143 nens (47,4%) i 159 nenes (52,6%).

Antecedents

El 19,6 % (n=59) dels pacients tenien antecedents familiars de infeccions de repetició, uropatia, nefropatia, IR o HTA d'origen renal.

El 1,7 % tenien antecedents d'alteració de la ecografia prenatal (dos pacients hidronefrosi i tres pacients èctasi pièlica). L'antecedent d'ecografia prenatal alterada es va veure en un baix número de pacients i totes les alteracions van ser lleus, degut a que el diagnòstic de uropatia és un criteri d'exclusió.

Quatre pacients (1,3 %) havien presentat infecció urinària prèvia.

Simptomatologia

La durada mitjana de la simptomatologia va ser de 40 (42) hores amb un mínim de una hora i un màxim de 240.

La febre va ser el símptoma més freqüent, estant present en 270 pacients (89,4 %). La temperatura mitjana va ser de 38,8 °C (0,8) amb un mínim de 36,9°C i màxim de 42,0 °C.

Altres símptomes van ser irritabilitat (14,2 %), vòmits (4,3 %), rebuig de l'alimentació (6,3 %) i estancament ponderal (2,6 %).

Uroanàlisi

Van presentar leucocitúria 296 pacients (98 %). El grau de leucocitúria va ser una creu en 8,3 % de pacients, dos creus en 25,3 % i tres creus en 64,3 %. La nitritúria va estar present en 165 pacients (55 %) (Figura 1).

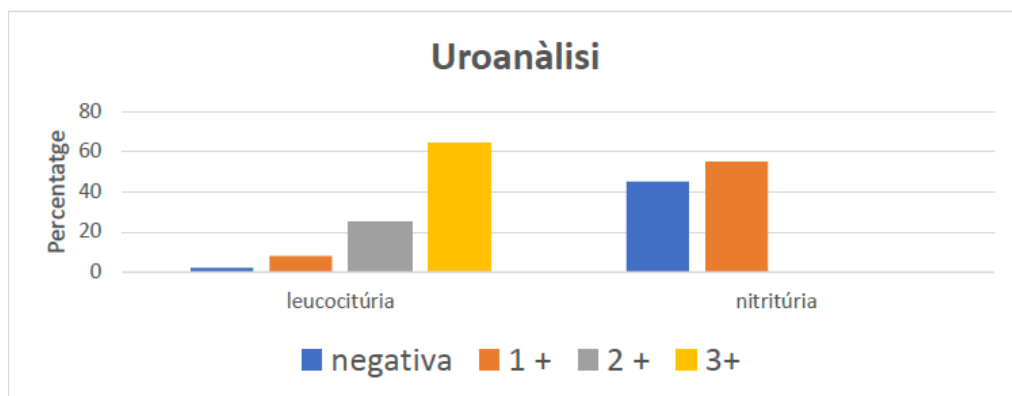


Figura 1: Resultats de l'uroanàlisi.

Resultats hematològics i bioquímics

La mitjana de leucòcits en sang perifèrica va ser de 18.272 (7.044) cel/ mm^3 amb un mínim de 4.800 i un màxim de 46.000.

La mitjana de la PCR va ser de 72,2 mg/dL (72,9) amb un mínim de 0,1 i màxim de 575. La PCT es va realitzar en 169 pacients, en la temporada en la que va estar disponible, sent la mitjana 3,83 ng/mL (8,0), amb un mínim de 0,03 i un màxim de 72,7.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

El mètode d'obtenció de la mostra d'orina per realitzar l'urinocultiu va ser punció suprapúbica en 46 pacients (15,2 %), cateterisme vesical en 252 pacients (83,4 %) i micció espontània en 4 pacients (1,3 %).

El resultat dels urinocultius va ser el següent:

Microorganisme	N	%
<i>Escherichia coli</i>	262	87,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	3,0
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,3
Dos microorganismes	8	2,7

Taula 1: Resultat de l'urinocultiu.

En 262 pacients el microorganisme aïllat va ser *Escherichia coli*, en 9 *Klebsiella pneumoniae*, en 7 *Proteus mirabilis*, en 6 *Enterobacter cloacae*, en 5 *Enterococcus faecalis* i en 1 *Pseudomonas aeruginosa*. En 8 pacients el cultiu va ser positiu per dos microorganismes (Taula 1).

Antibiograma

En 291 (97,3 %) casos el microorganisme aïllat va ser sensible al tractament empíric iniciat i en 8 casos va ser resistent (2,7 %).

Hemocultiu

L'hemocultiu va ser positiu en 16 pacients (5,3%), en 15 casos va créixer *Escherichia coli* i en un cas *Streptococcus agalactiae* (aquest pacient, de 20 dies d'edat, tenia simultàniament un urinocultiu positiu per *E. coli*).

Tractament

Tractament empíric

El tractament empíric va ser oral en 132 (43,7 %) pacients i parenteral en 170 (56,3 %).

El tractament oral va ser en tots els casos cefixima. El tractament parenteral va ser en la majoria de casos aminoglicòsid, associant ampicil·lina en els menors de tres mesos o amb sospita d'uropatia. Així en 91 casos

va ser ampil·lina + aminoglicòsid, en 69 casos aminoglicòsid, en 5 casos ampil·lina + cefotaxima i en 5 casos cefotaxima (Figura 2).

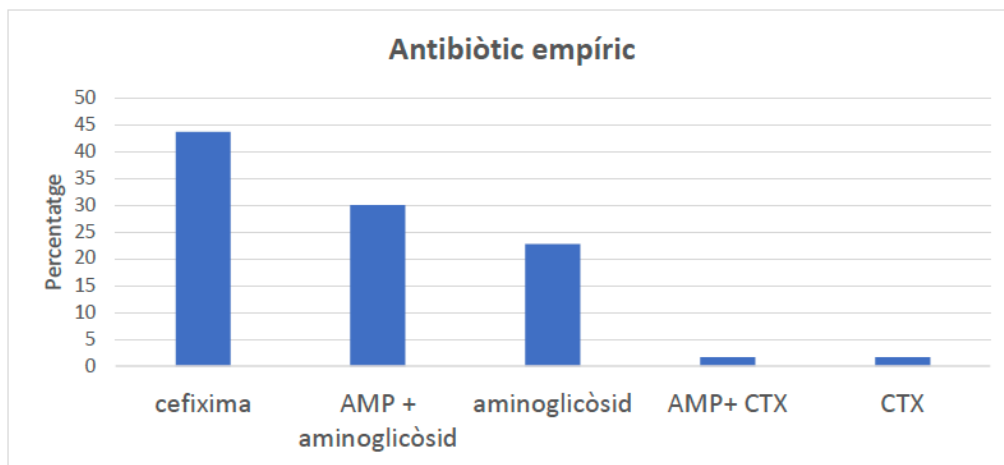


Figura 2: Tractament antibiòtic empíric. AMP: ampil·lina. CTX: Cefotaxima.

Tractament dirigit

El tractament dirigit un cop es disposava d'antibiograma va ser cefixima en 158 casos, cotrimoxazole en 75, cefadroxil en 36, amoxicil·lina en 14, amoxicil·lina amb àcid clavulànic en 6 i en 7 casos aminoglicòsid intramuscular (Figura 3).

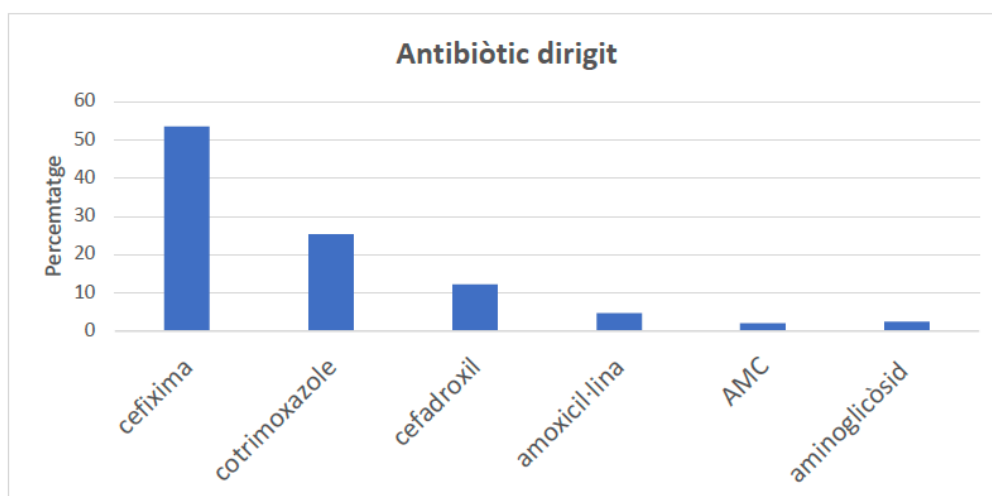


Figura 3: Tractament antibiòtic dirigit. AMC: amoxicil·lina amb àcid clavulànic.

Durada del tractament

La durada mitjana del tractament va ser de 12 (2) dies, amb un mínim de 5 i un màxim de 14 dies.

Resposta al tractament

Un cop iniciada l'antibioticoteràpia la durada de la simptomatologia va ser de 1,5 dies de mitjana (0,7) amb un mínim de 0,5 i un màxim de 4.

Exploracions complementàries d'imatge

Ecografia renovesical

Es va realitzar ecografia renovesical després de la PNA a tots els pacients. En 262 pacients va ser normal i en 40 pacients (13,2 %) es va detectar alguna anomalia: 17 pacients presentaven èctasi pièlica, 11 hidronefrosi, 6 asimetria de la mida renal, 2 ureterocele, 1 pacient epididimitis i 3 pacients altres malformacions renals (1 malrotació, 1 agenèsia renal i 1 quist renal simple) (Figura 4).

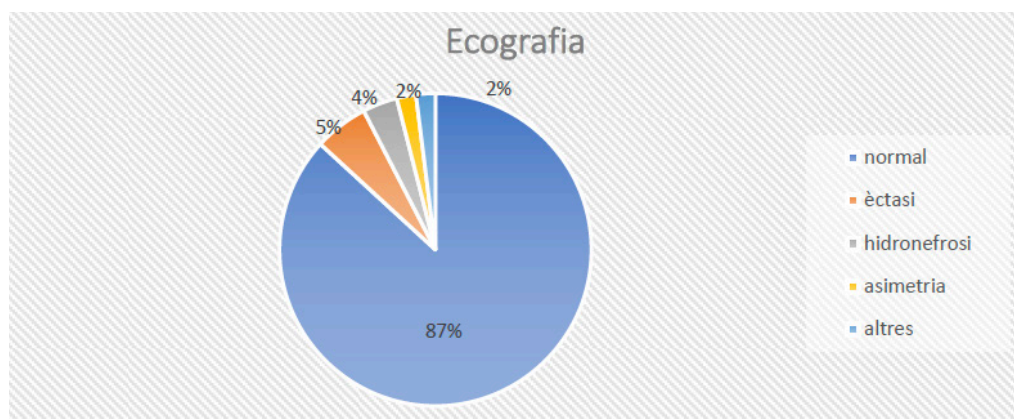


Figura 4: Resultat de l'ecografia.

Cistografia

Es va realitzar cistografia a 186 pacients, detectant-se RVU en 53 pacients (28,5% dels realitzats, 17,5% del total de pacients) i en un pacient ureterocele. L'altre pacient amb ecografia compatible amb ureterocele no es va confirmar amb la CUMS, però presentava RVU grau II.

El RVU va ser de baix grau en 21 pacients i moderat/alt grau en 31.

El RVU va ser bilateral en 16 pacients dels quals en 5 era de baix grau i en 11 grau moderat/alt (Figura 5).

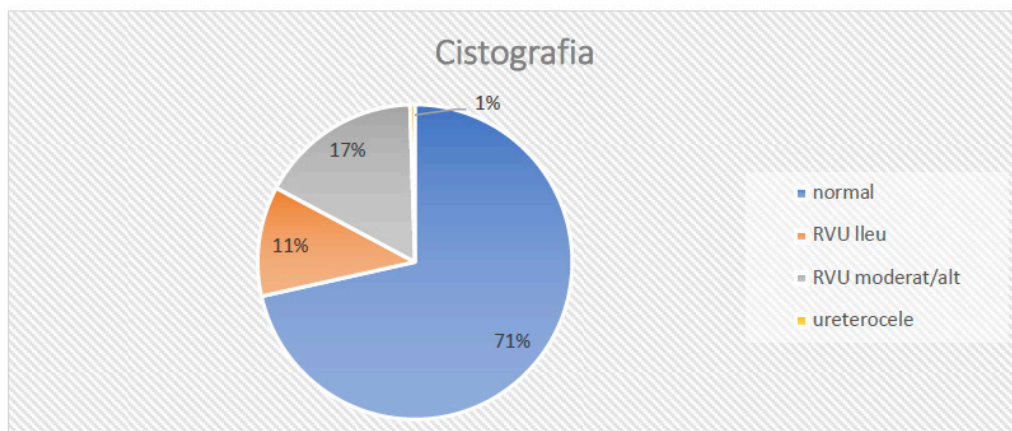


Figura 5: Resultats de la cistografia.

Gammagrafia renal amb DMSA

Es va realitzar gammagrafia renal amb un mínim de sis mesos des de la infecció en 283 pacients, sent normal en 260 i mostrant alguna alteració en 23 (8,1 %). D'aquets, 12 pacients presentaven una cicatriu cortical, 6 displàsia renal i cicatrius, 2 múltiples cicatrius i 3 displàsia renal (Figura 6).

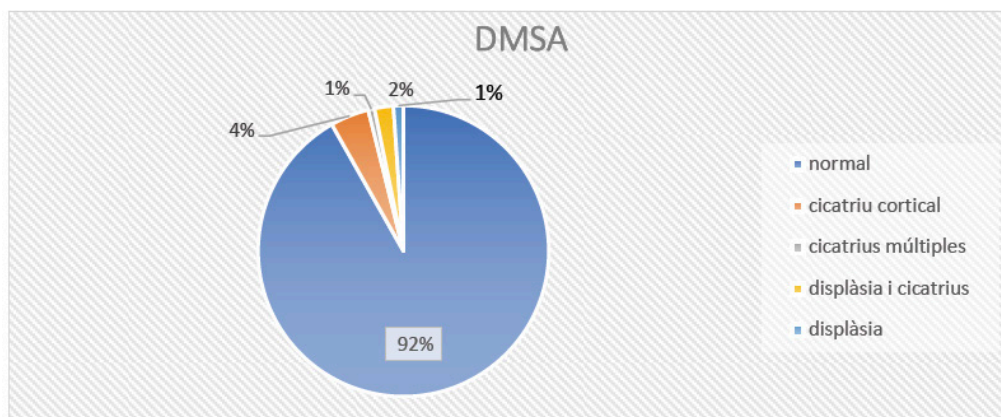


Figura 6: Resultats de la gammagrafia renal amb DMSA.

Renograma isotòpic amb diürètic

Es va realitzar renograma isotòpic amb diürètic en vuit pacients, per hidronefrosi i/o sospita d'obstrucció, mostrant en quatre casos megaurèter no obstructiu, en dos casos megaurèter obstructiu (els dos casos presentaven també displàsia renal), en un cas anul·lació funcional d'un hemironyó i en un cas va ser normal.

Intervencions quirúrgiques

Vuit pacients van ser sotmesos a intervencions quirúrgiques, cinc per RVU i tres per megaurèter.

Dany renal permanent

S'ha considerat que els pacients tenien DRP si presentaven alteració renal en el DMSA i/o en el renograma isotòpic: lesions corticals s'han considerat cicatrius, i disminució global de la mida i captació s'han considerat com a displàsia.

El nombre de pacients amb DRP ha estat 25 (8,7 %) (Figures 7 i 8).

- **Cicatrius: 14 pacients (6,9 %), 12 tenen una cicatriu cortical i 2 cicatrius múltiples.**
- **Displàsia: 5 pacients (3,8 %).**
- **Displàsia i cicatrius: 6 pacients (2,1 %). En tots els casos cicatrius múltiples.**

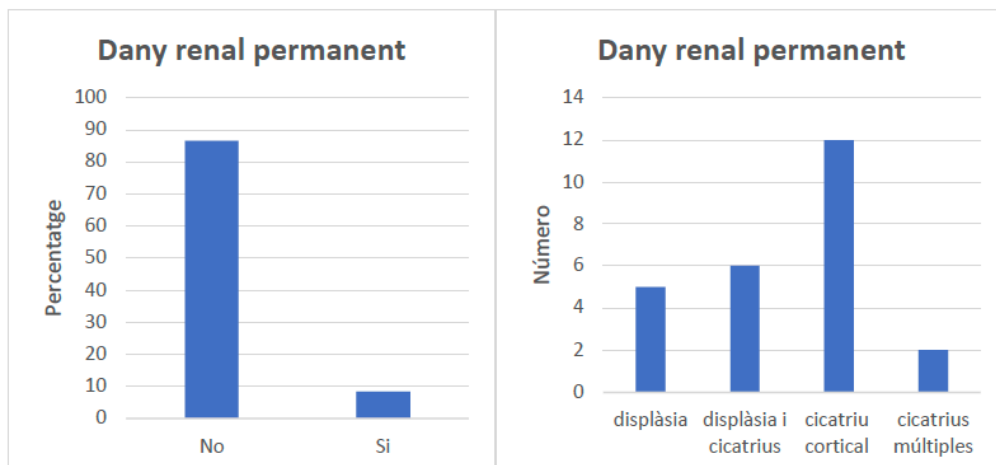


Figura 7: Dany renal permanent.

Figura 8: Tipus de dany renal permanent.

ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE PACIENTS AMB DRP I SENSE

Dels 302 pacients de la mostra van ser avaluables 287. Quinze pacients no van poder ser avaluats al no disposar de gammagrafia renal (DMSA o renograma), pel que no es va poder descartar DRP. D'aquets 287 pacients, 25 van presentar DRP (8,7 %). Es van comparar els 25 pacients amb DRP amb els 262 que no en tenen.

Característiques demogràfiques

Sexe

El sexe femení es va associar de forma significativa amb menor risc de desenvolupament de DRP: el 5,4 % de les nenes (N=8) presenten DRP respecte al 12,3 % dels nens (N=17), ($p=0,037$; OD: 0,404; IC95 %: 0,168-0,968) (Figura 9).

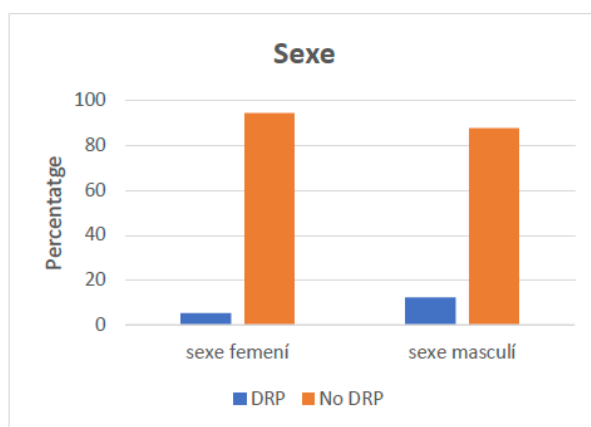


Figura 9: Anàlisi comparativa per sexe dels pacients amb DRP ($p=0,037$).

Edat

L'edat mitjana de pacients amb DRP va ser de 204 dies (208) i dels pacients que no van desenvolupar de 190 dies (166,5), sense observar-se diferències significatives ($p=0,698$) (Figura 10).

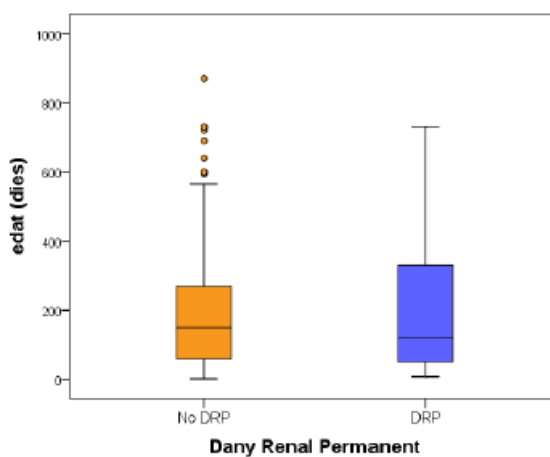


Figura 10: Anàlisi comparativa de l'edat dels pacients amb DRP.

Antecedents

Es van analitzar les següents dades de la història clínica: antecedents familiars nefrourològics (infeccions de repetició, uropaties congènites, nefropaties, IR o HTA de causa renal), i l'antecedent de alteració de la ecografia prenatal no trobant associació estadísticament significativa amb la presència DRP.

S'ha analitzat també l'antecedent de IU prèvies, i tampoc es va trobar associació, tot i que el número de pacients amb infeccions urinàries prèvies era molt petit (només 4 pacients). Aquest baix número de pacients amb infeccions prèvies va ser degut a la selecció de pacients de la mostra, ja que es van incloure tots els pacients que consultaven per primera vegada al nostre centre per IU, i només els pacients que havien presentat IU diagnosticada en un altre centre es van incloure a la mostra (Taula 2, figura 11).

		DRP		p	OR (IC95%)
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Alteració ECO prenatals	No	258 (91,5)	24 (8,5)	0,366	2,688 (0,289-25,015)
	Si	4 (80,0)	1 (20,0)		
Antecedents familiars	No	212 (91,0)	21 (9,0)	0,733	1,213 (0,399-3,695)
	Si	49 (92,5)	4 (7,5)		
Antecedents IU prèvies	No	259 (91,5)	24 (8,5)	0,254	3,597 (0,360-35,933)
	Si	3 (75,0)	1 (25,0)		

Taula 2: Anàlisi comparativa dels antecedents dels pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). IU: infeccions urinàries. Percentatge expressat en files.

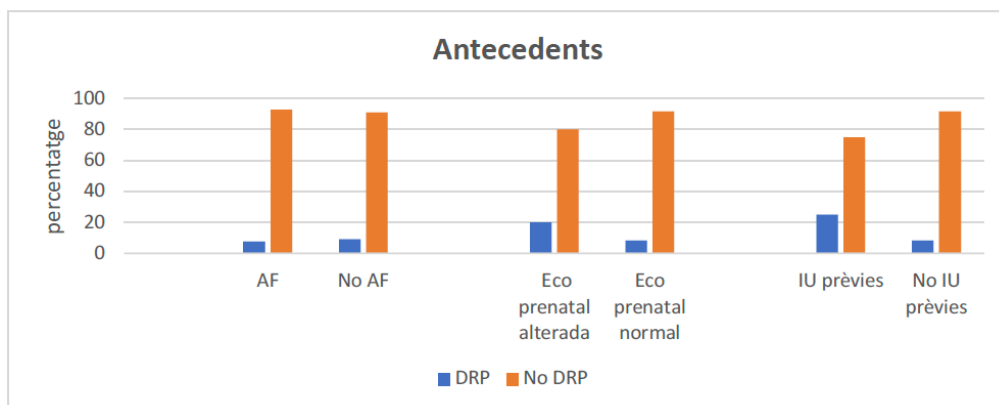


Figura 11: Anàlisi comparativa dels antecedents en pacients amb DRP. AF: antecedents familiars. IU: infeccions urinàries.

Simptomatologia

Cap símptoma (febres, irritabilitat, vòmits, rebuig de l'alimentació) es va associar significativament a la presència de DRP (Taula 3, figura 12).

El grau de febre tampoc es va relacionar significativament a la presència de DRP, sent la temperatura mitjana dels pacients que van desenvolupar DRP 38,9°C (0,88) i la dels pacients que no van desenvolupar 38,8°C (0,84) amb una $p=0,44$.

		DRP		p	OR (IC95%)
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Febre	No	30 (93,8)	2 (6,3)	0,600	1,487 (0,334-6,625)
	Si	232 (91,0)	23 (9,0)		
Irritabilitat	No	224 (91,8)	19 (7,8)	0,462	1,474 (0,522-4,163)
	Si	38 (88,4)	5 (11,6)		
Vòmits	No	251 (91,3)	24 (8,7)	0,962	0,951 (0,118-7,683)
	Si	11 (91,7)	1 (8,3)		
Rebuig alimentació	No	246 (91,8)	22 (8,2)	0,258	2,097 (0,567- 7,755)
	Si	16 (84,2)	3 (15,8)		
Estancament ponderal	No	255 (91,4)	24 (8,6)	0,700	1,518 (0,179-12,858)
	Si	7 (87,5)	1 (12,5)		

Taula 3: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

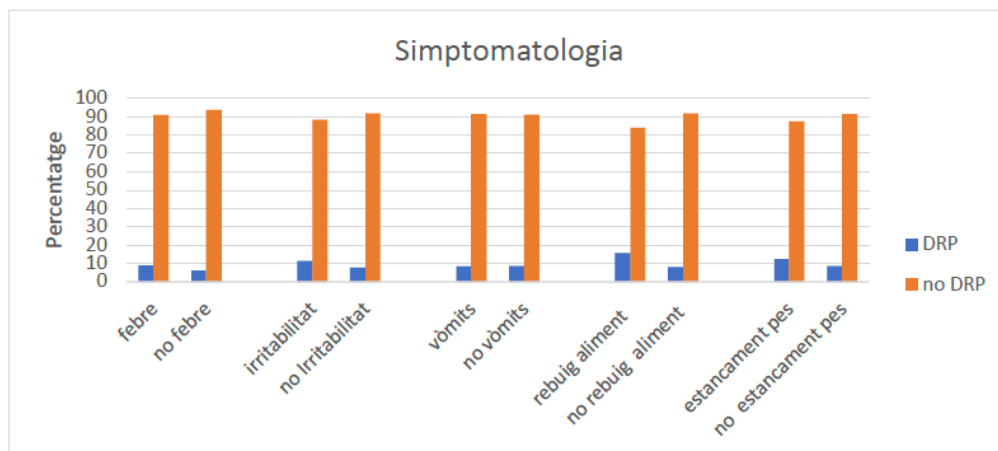


Figura 12: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb DRP.

En quan a les hores de simptomatologia al moment del diagnòstic, tampoc no van haver diferències significatives en el desenvolupament de DRP. Els pacients que no van desenvolupar DRP tenien una mitjana de 39,7 hores de símptomes (42,5) i els que si van desenvolupar 40,8 hores (46,8).

Uroanàlisi

Es van analitzar les següents variables: presència de leucòcits en mostra d'orina (una, dos o tres creus) i de nitrits, sense trobar associació significativa amb la presència de DRP (Taula 4, figura 13).

		DRP		p	OR (IC95%)
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Leucocitúria	No	5 (83,3)	1 (16,7)	0,840	NA
	1+	22 (95,7)	1 (4,3)		
	2+	66 (91,7)	6 (8,3)		
	3+	167 (90,8)	17 (9,2)		
Nitritúria	No	118 (90,8)	12 (9,2)	0,802	0,90 (0,396-2,048)
	Si	142 (91,6)	13 (8,4)		

Taula 4: Anàlisi comparativa dels resultats de l'uroanàlisi en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

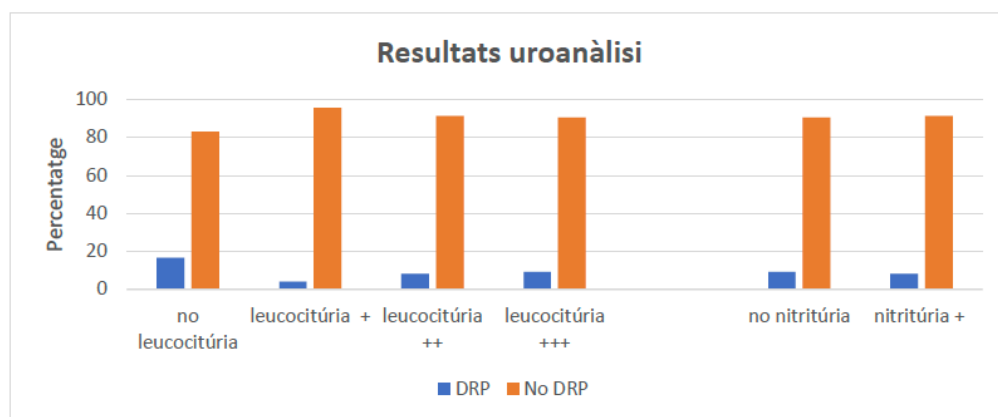


Figura 13: Anàlisi comparativa dels resultats de l'uroanàlisi en pacients amb DRP.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

La presència de DRP va variar de forma significativa segons el microorganisme aïllat a l'urinocultiu. Així, si el microorganisme causal va ser *E. coli* el percentatge de DRP va ser del 6 %, i si el microorganisme aïllat va ser *E. faecalis* del 60 %, *K. pneumoniae* del 33,3 %, *P. mirabilis* del 14,3 %, *E. cloacae* del 16,7 % i *P. aeruginosa* del 0%. Si es van aïllar dos microorganismes el percentatge va ser del 25 % (Taula 5A, figures 14 i 15).

Comparant pacients amb *E. faecalis* amb els pacients amb altres microorganismes, i pacients amb *E. coli* amb pacients amb la resta de microorganismes, les diferències van ser clarament significatives (Taula 5B).

	DRP		P
	No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)	
<i>Escherichia coli</i>	233 (94,0)	15 (6,0)	0,002*
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (40)	3 (60)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (66,7)	3 (33,3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (85,7)	1 (14,3)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (83,3)	1 (16,7)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (100)	0 (0,0)	
Dos microorganismes	6 (75)	2 (25)	

Taula 5A: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files. *Test exacte.

	DRP		P	OR (IC95%)
	No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (50)	5 (50)	<0,001	12,7 (3,391-47,566)
NO <i>Enterococcus faecalis</i>	254 (92,7)	20 (7,3)		
<i>Escherichia coli</i>	233 (94,0)	15 (6,0)	<0,001	0,167 (0,068-0,410)
NO <i>Escherichia coli</i>	26 (72,2)	10 (27,8)		

Taula 5B: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP, comparant pacients amb *E. faecalis* vs. els que no tenen *E. faecalis*, i els pacients amb de *E. coli* vs. pacients amb altres microorganismes. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

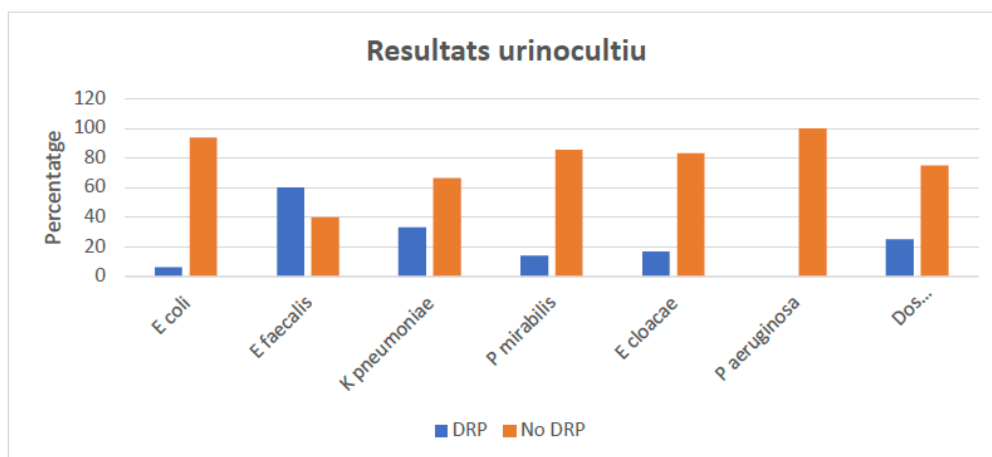


Figura 14: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP.

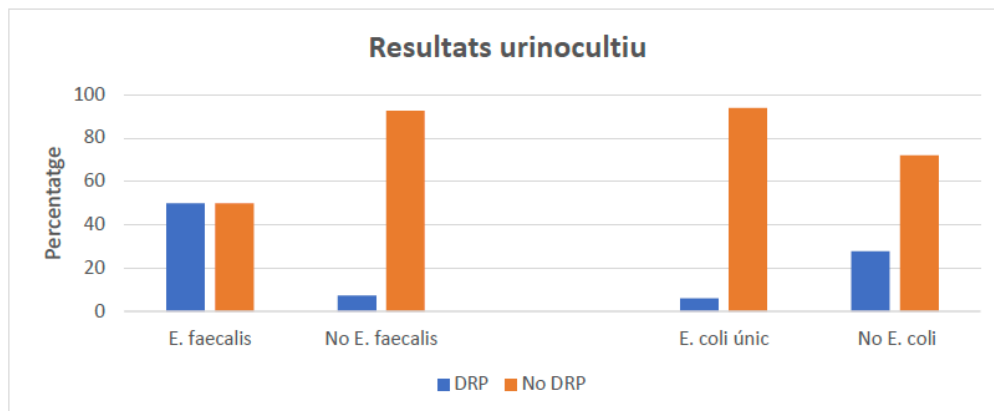


Figura 15: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP ($p < 0,001$).

Hemocultiu

Respecte a l'hemocultiu, la seva positivitat no va variar el risc de DRP: van presentar DRP el 8,9 % en pacients amb hemocultiu negatiu i el 6,3 % en pacients amb hemocultiu positiu (Taula 6).

	DRP		p	OR (IC95%)
	No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Hemocultiu negatiu	246 (91,1)	24 (8,9)	0,717	0,683 (0,086-5,400)
Hemocultiu positiu	15 (93,8)	1 (6,3)		

Taula 6: Anàlisi comparativa dels resultats hemocultiu en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

Antibiograma

La resistència del microorganisme aïllat al tractament empíric iniciat es va associar de forma significativa a major risc de DRP: 8 pacients van rebre tractament empíric no eficaç pel microorganisme aïllat i 3 d'ells van desenvolupar DRP (37,5 %), respecte al 7,9 % dels que va rebre tractament empíric adequat ($p = 0,004$; OR 6,995; IC 95 %: 1,558-31,048) (Taula 7 i figura 16).

Els 8 casos de tractament empíric no adequat havien rebut tractament amb cefixima i el microorganisme era productori de β -lactamases d'espectre estès.

	DRP		p	OR (IC95%)
	No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Microorganisme resistent al tractament empíric	5 (62,5)	3 (37,5)	0,004	6,995 (1,558-31,048)
Microorganisme sensible al tractament empíric	255 (92,1)	22 (7,9)		

Taula 7: Anàlisi comparativa de la resistència al tractament antibiòtic empíric en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

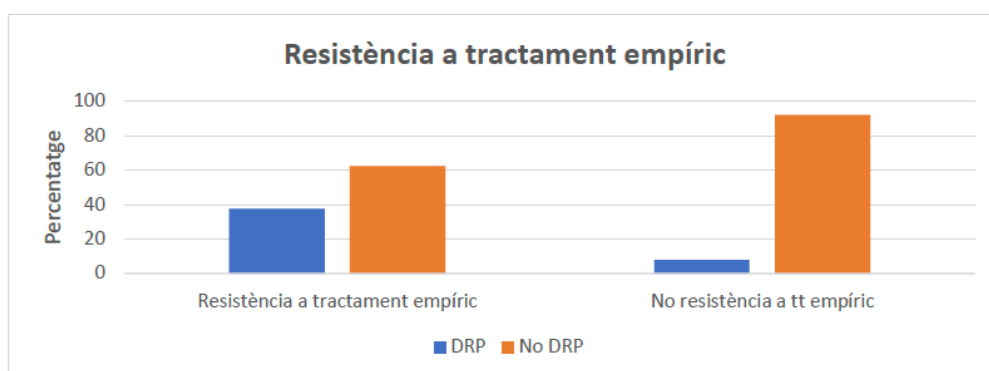


Figura 16: Anàlisi comparativa de la resistència al tractament empíric en pacients amb DRP (p=0,004).

Resultats analítics

S'analitzen les següents variables: leucòcits, proteïna C reactiva (PCR) i procalcitonina (PCT).

La elevació de leucòcits i de la PCT no es van associar de forma significativa al DRP: la mitjana de leucòcits en pacients que sense DRP va ser de 18.447 (7.213) cel/mm³ i en els que tenen DRP de 17.516 (5.829) cel/mm³.

La mitjana de PCT en pacients que no desenvolupen DRP va ser de 4,02 (8,44) ng/mL i en els que si desenvolupen de 4,03 (5,13).

En canvi, l'elevació de la PCR si que es va associar significativament al DRP: la mitjana de PCR en pacients que no desenvolupen DRP va ser de

70,32 (65,58) mg/L i en els que si desenvolupen DRP de 106,63 (134,68), amb una $p=0,022$ (Taula 8, figura 17).

	N	DRP		p
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)	
Leucòcits (cel/mm ³)	282	18.447 (7.213)	17.516 (5.829)	0,540
PCT (ng/mL)	160	3,961 (8,368)	4,815 (5,480)	0,998
PCR (mg/L)	283	70,32 (65,58)	106,64 (134,58)	0,022

Taula 8: Anàlisi comparativa dels paràmetres analítics en pacients amb DRP. Els valors estan expressats en mitjana (DE).

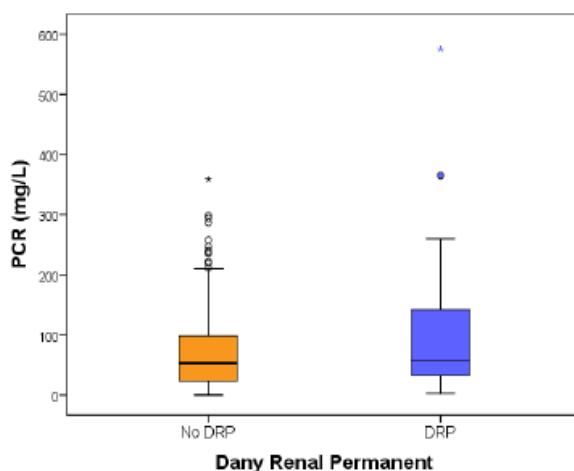


Figura 17 : Anàlisi comparativa de la PCR en pacients amb DRP ($p=0,022$).

Tractament i evolució clínica

Tractament empíric i dirigit

S'ha trobat associació significativa entre el tractament empíric i la presència de DRP ($p=0,012$).

Es va observar major incidència de DRP en els pacients que van rebre tractament empíric amb cefotaxima i/o cefotaxima + ampicil·lina, amb significació estadística que degut al baix número de pacients s'ha de prendre amb precaució: cinc pacients van rebre ampicil·lina i cefotaxima i

quatre pacients cefotaxima, amb un percentatge de DRP del 40 % i del 50 % respectivament, superior a la resta de tractaments empírics.

En canvi, el tractament empíric amb cefixima oral (també cefalosporina de tercera generació que en el protocol del centre és el tractament empíric d'elecció per PNA que no requereixen hospitalització), no va presentar major risc de desenvolupar DRP que la mitjana de la mostra (7,3 %).

No es van observar diferències significatives en quant al tractament dirigit ($p=0,553$) (Taula 9, figura 18 i 19).

		Total *	DRP		p
			No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)	
Empíric	Ampicil·lina + aminoglicòsid ^{(1) (2)}	88 (30,7)	82 (93,2)	6 (6,8)	0,012**
	Aminoglicòsid ⁽²⁾	67 (23,3)	61 (91,0)	6 (9,0)	
	Ampicil·lina + Cetotaxima ⁽²⁾	5 (1,7)	3 (60,0)	2 (40,0)	
	Cefotaxima ⁽²⁾	4 (1,4)	2 (50,0)	2 (50,0)	
	Cefixima ⁽³⁾	123 (42,9)	114 (92,7)	9 (7,3)	
Dirigit	Cefixima ⁽³⁾	147 (52,3)	135 (91,8)	12 (8,2)	0,535**
	Cefadroxil ⁽³⁾	35 (12,5)	33 (94,3)	2 (5,7)	
	Cotrimoxazole ⁽³⁾	72 (25,6)	66 (91,7)	6 (8,3)	
	Amoxicil·lina ⁽³⁾	14 (5%)	11 (78,6)	3 (21,4)	
	Amoxicil·lina-clavulànic ⁽³⁾	6 (2,1)	5 (83,3)	1 (16,7)	
	Aminoglicòsid ⁽⁴⁾⁽⁵⁾	7 (2,7)	6 (85,7)	1 (14,3)	

Taula 9: Anàlisi comparativa del tractament antibiòtic empíric i dirigit en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files. * Percentatge expressat en columnes. ** Test exacte. (1) 78 pacients van rebre ampicil·lina i gentamicina i cinc pacients ampicil·lina i amikacina. (2) Administració parenteral endovenosa. (3) Administració oral. (4) Administració parenteral intramuscular. (5) sis pacients van rebre gentamicina i un pacient amikacina.

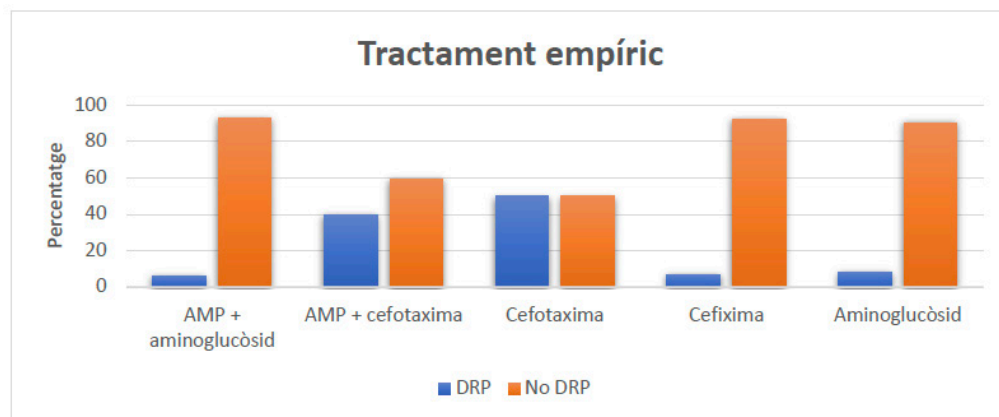


Figura 18: Anàlisi comparativa del tractament antibiòtic empíric en pacients amb DRP (p=0,012). AMP: ampicil·lina.

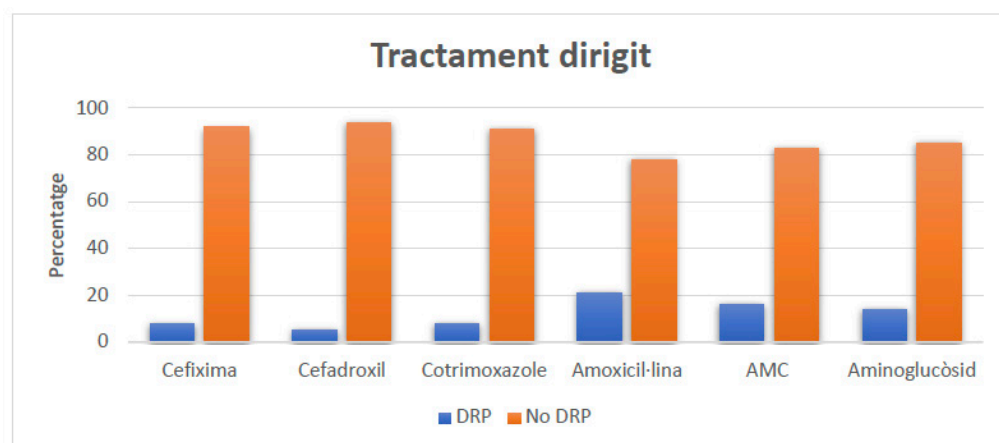


Figura 19: Anàlisi comparativa del tractament antibiòtic dirigit en pacients amb DRP. AMC: Amoxicil·lina-clavulànic.

Durada del tractament i evolució clínica

No es van trobar diferències significatives segons la durada del tractament (p=0,113), sent la mitjana de dies de tractament en els pacients que van presentar DRP de 12,2 dies (1,9) i la mitjana de dies de tractament dels que no van presentar DRP de 11,5 dies (2,1).

	N	DRP		p
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)	
Durada de tractament (dies)	284	11,4 (2,1)	12,2 (1,9)	0,113
Durada de símptomes (dies)	259	1,5 (0,69)	1,3 (0,64)	0,273

Taula 10: Anàlisi comparativa de la durada de tractament i de la durada de simptomatologia en pacients amb DRP. Valors expressats en mitjana (DE).

Tampoc es van trobar diferències significatives ($p=0,273$) respecte a la evolució de la clínica un cop iniciat el tractament antibiòtic, sent la mitjana de durada de la simptomatologia de 1,3 (0,6) dies en pacients que van presentar DRP i de 1,5 (0,69) dies en els que no (Taula 10).

Recurrència de infeccions urinàries

Van presentar recurrència de infeccions urinàries 26 pacients (4 tenien antecedents abans de la primera visita i 22 van fer nous episodis durant el seguiment). D'aquets, 7 (26,3 %) van desenvolupar DRP respecte al 6,9 % de pacients amb una única infecció ($p<001$; OR 4,974; IC 95 %: 1,848-13,386) (Taula 11, figura 20).

	N	DRP		p	OR (IC 95%)
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Infecció única	261	243 (93,1)	18 (6,9)	<0,001	4,974 (1,848-13,386)
Infeccions recurrents	26	19 (73,1)	7 (26,3)		

Taula 11: Anàlisi comparativa de la recurrència de IU en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.

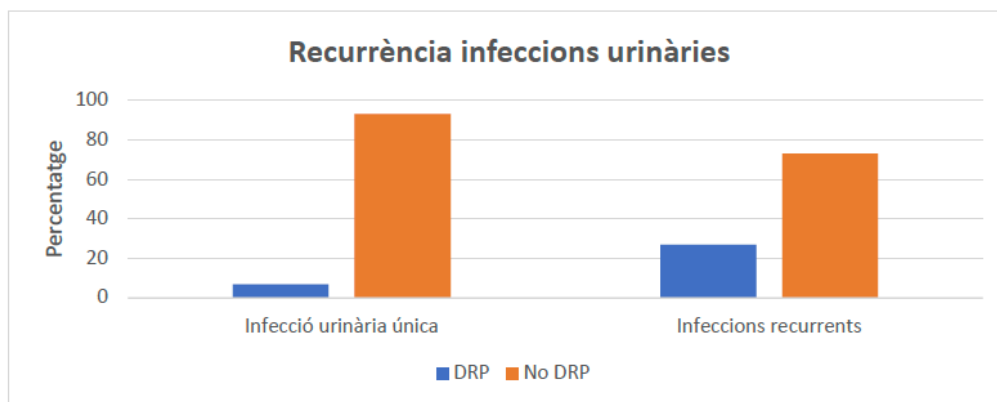


Figura 20: Anàlisi comparativa de la recurrència de IU en pacients amb DRP ($p < 0,001$).

Exploracions complementàries d'imatge

Ecografia renovesical

L'ecografia amb alguna alteració es va associar significativament a la presència de DRP: el 30,8 % de pacients amb ecografia alterada van presentar DRP respecte al 5,2 % de pacients amb ecografia normal ($p < 0,001$; OR 8,034; IC 95 %: 3,333-19,368).

Les alteracions ecogràfiques trobades van ser: en sis casos asimetria renal, en 16 èctasi pièlica, en 10 hidronefrosi, en 6 altres malformacions i 1 cas epididimitis. Les alteracions que es van associar més freqüentment a DRP van ser hidronefrosi (60 % de DRP), èctasi pièlica (18,8 %) i asimetria renal (33,3 %) (Taula 12, figura 21 i 22).

Cistografia

Es va realitzar cistografia a 172 pacients. Es va fer segons el protocol vigent en aquell moment a tots els pacients menors d'un any que havien presentat pielonefritis i entre 1 i 2 anys als que tenien ecografia suggestiva o alteració del DMSA.

El fet de realitzar la cistografia es va associar a major risc de presentar DRP respecte als pacients que no es feia (12,8 % i 2,6 % respectivament), amb una $p = 0,003$ (OR: 5,427; IC95 %: 1,585-18,584).

En els pacients en els que es va realitzar cistografia es va evidenciar RVU en 50 pacients (28,9 %). Els pacients amb RVU van tenir risc significativament superior a presentar DRP que els que no en tenen (22 % respecte al 9,8 %) amb una $p=0,032$ (OR:2,609; IC 95% : 1,065-6,390).

En un pacient es va evidenciar ureterocele (Taula 12, figura 23).

		Total*	DRP		p	OR (IC95%)
			No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Ecografia normal	No	39 (13,6)	27 (69,2)	12 (30,8)	<0,001	8,034 (3,333-19,368)
	Si	248 (86,4)	235 (94,8)	13 (5,2)		
Alteració de la ecografia						
	<i>Asimetria renal</i>	6 (14,6)	4 (66,7)	2 (33,3)	<0,001**	NA
	<i>Èctasi pièlica</i>	17 (41,5)	13 (81,3)	3 (18,8)		
	<i>Hidronefrosi</i>	10 (24,4)	4 (40)	6 (60,0)		
	<i>Altres malformacions</i>	6 (14,6)	5 (83,3)	1(16,7)		
	<i>Epididimitis</i>	1 (0,3)	1 (100)	0 (0,0)		
Altres estudis						
Cistografia realitzada	No	114 (39,9)	111 (97,4)	3(2,6)	0,003	5,427 (1,585-18,584)
	Si	172 (60,1)	150 (87,2)	22 (12,8)		
RVU	No	123 (71,1)	111 (90,2)	12(9,8)	0,032	2,609 (1,065-6,390)
	Si	50 (28,9)	39 (78,0)	11 (22)		

Taula 12: Anàlisi comparativa de proves d'imatge en pacients amb DRP. Valors expressats en n(%). *Percentatge expressat en columnes, la resta expressat en files . **Test exacte.

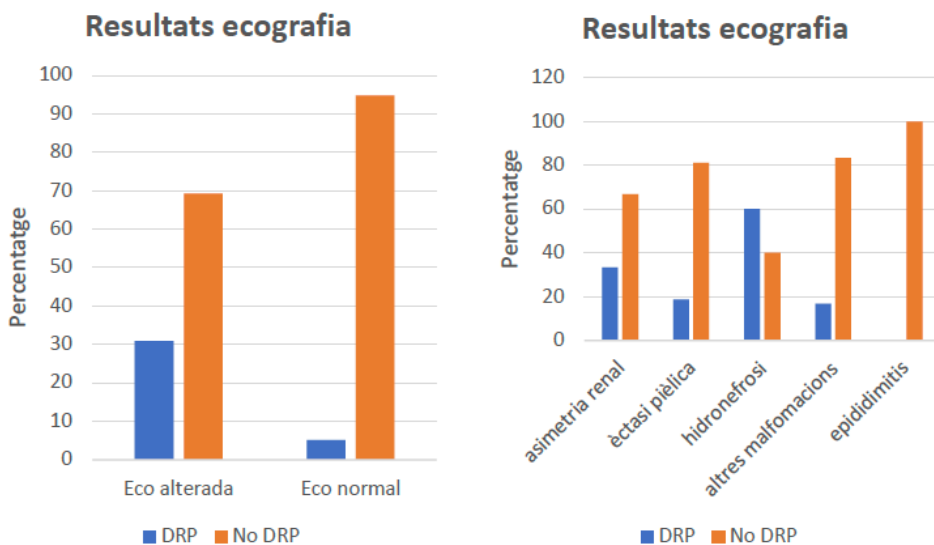


Figura 21 i 22: Anàlisi comparativa de la ecografia en pacients amb DRP ($p < 0,001$).

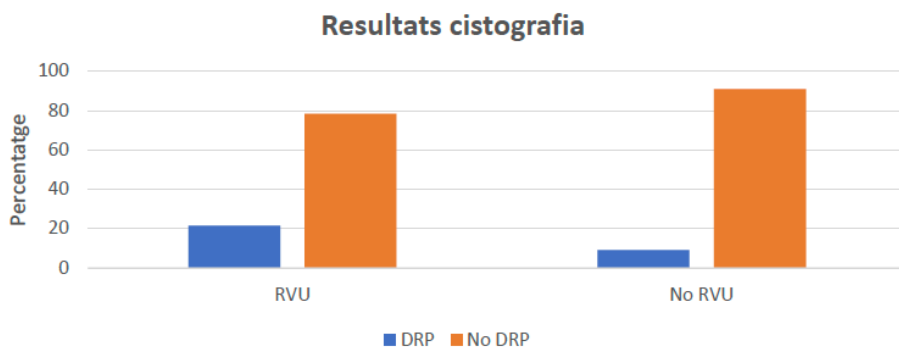


Figura 23: Anàlisi comparativa del resultat de la cistografia en pacients amb DRP ($p = 0,032$).

Gammagrafia renal

Es va realitzar gammagrafia renal amb DMSA a 283 pacients i renograma amb Tecneci 99m a 8 pacients. En total 287 pacients van ser avaluats amb una gammagrafia renal, sent normal en 262. Onze pacients presentaven displàsia renal (3,8 %) i 20 pacients presentaven cicatrius (6,9 %). D'aquets pacients, 6 presentaven displàsia i cicatrius (2,1 %). En total el DRP, tenint

en compte pacients amb displàsia, pacients amb cicatrius i pacients amb displàsia i cicatrius es va detectar en 25 casos (8,7 % de la cohort).

Els pacients amb displàsia van tenir més risc de desenvolupar cicatrius (54,5 %) que els pacients sense displàsia (5,1 %) amb una $p < 0,001$ (OD: 22,457; IC95 %: 6,102-82,642) (Figura 24).

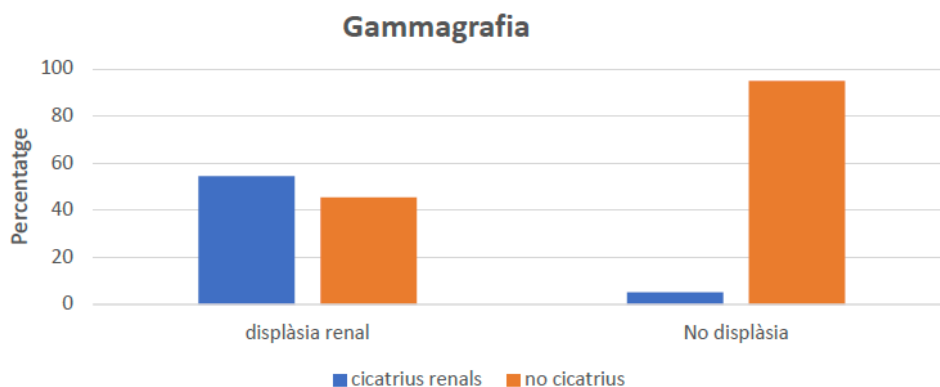


Figura 24: Anàlisi comparativa de pacients amb i sense displàsia que desenvolupen cicatrius ($p < 0,001$).

Valoració global de factors de risc de cicatrització renal

Es van analitzar conjuntament tots els factors de risc coneguts de presentar DRP a excepció del RVU: infeccions recurrents*, microorganisme inusual o múltiple, evolució desfavorable, alteració de la ecografia (ja sigui la prenatal o la posterior a la infecció), i tractament no adequat. Es va excloure el factor de risc RVU donat que pel seu diagnòstic de certesa és necessària una prova invasiva. No van presentar cap factor de risc 205 pacients i 82 tenien un o més factors de risc. El 3,4 % dels pacients que no tenen cap factor de risc van presentar DRP, i el 22 % dels pacients que tenien al menys un factor de risc presentaven DRP, amb una $p < 0,001$ (OD: 7,955; IC95 %: 3,179-19,910). (Taula 13 i 14 figures 25 i 26).

*Infeccions recurrents es consideren tant els pacients que tenien antecedents previs d'infecció com els que fan recurrència durant el seguiment.

		Total*	DRP		p	OR (IC95%)
			No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Factor de risc	No	205 (71,4)	198 (96,4)	7 (3,4)	<0,001	7,955 (3,179-19,910)
	Si	82 (28,6)	64 (78)	18 (22)		

Taula 13: Anàlisi comparativa de factors de risc en pacients amb DRP. Valors expressats en n(%). *Percentatge expressat en columnes, la resta expressat en files.

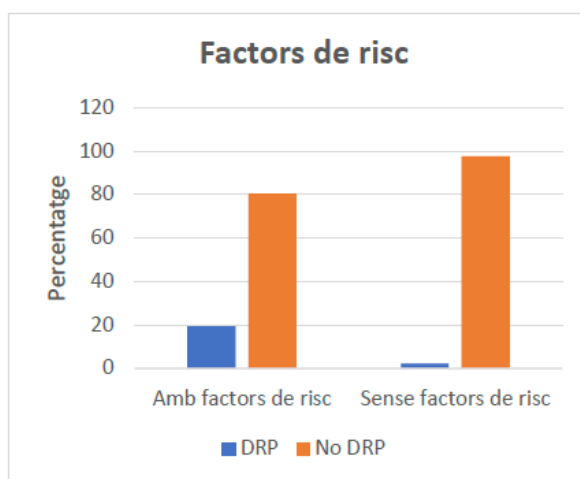


Figura 25: Anàlisi comparativa de presència factors de risc ($p < 0,001$).

De tots els factors de risc analitzats, els que es van associar a DRP de forma significativa van ser: les infeccions recurrents ($p=0,003$), l'alteració de la ecografia realitzada després de la infecció ($p < 0,001$), microorganisme inusual* ($p=0,004$) i el tractament incorrecte ($p=0,025$). L'alteració de la ecografia prenatal i l'evolució desfavorable no varien de forma significativa el risc de DRP (Taula 14 i figura 26).

*S'ha considerat microorganisme inusual si era diferent a *E. Coli* o s'aïllaven més d'un microorganisme

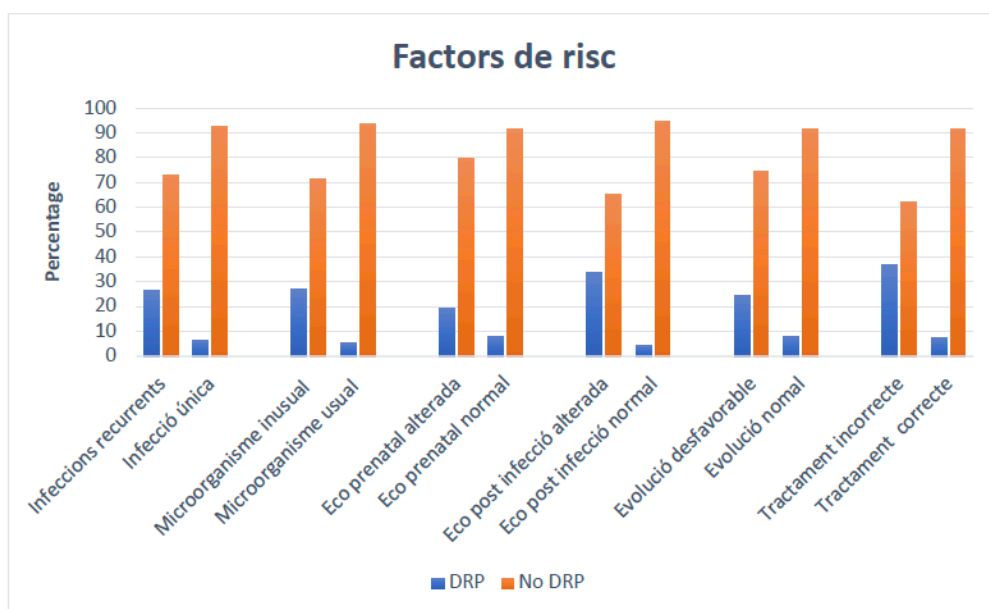


Figura 26: Anàlisi comparativa de diferents factors de risc en pacients amb DPR.

		DRP		p	OR (IC95%)
		No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)		
Infeccions recurrents	No	243 (93,1)	18 (6,9)	0,003*	4,974(1,848-13,386)
	Si	19 (73,1)	7 (26,9)		
Microorganisme inusual	No	233 (94,0)	15 (6,0)	0,004*	4,706(1,757-12,600)
	Si	26 (72,2)	10 (27,8)		
Eco prenatal alterada	No	258 (91,5)	24 (8,5)	0,368*	2,688(0,289-25,015)
	Si	4 (80)	1 (20,0)		
Eco post-infecció alterada	No	237 (95,2)	12 (4,8)	<0,001*	10,270(4,233-24,916)
	Si	25 (65,8)	13 (34,2)		
Evolució desfavorable	No	259 (91,5)	24 (8,5)	0,307*	3,597 (0,360-35,933)
	Si	3 (75)	1 (25)		
Tractament incorrecte	No	257 (92,1)	22 (7,9)	0,025*	7,009 (1,570-31,291)
	Si	5 (62,5)	3 (37,5)		

Taula 14: Anàlisi comparativa de diferents factors de risc en pacients amb DPR. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files. *prova exacte de Fisher.

Nombre de factors de risc i DRP

El nombre de factors de risc s'associa de forma significativa amb el DRP. 62 pacients presentaven un factor de risc, 15 pacients presentaven dos, 4 pacients presentaven tres i 1 pacient presentava quatre factors de risc, sent a major nombre de factors de risc major el risc de presentar DRP ($p < 0,001$). (Taula 15, figura 27).

		Total*	DRP		p
			No 262 (91,3)	Si 25 (8,7)	
Nombre de factor de risc	0	205 (71,4)	198 (96,4)	7 (3,4)	<0,001
	1	62(21,6)	53 (85,5)	9 (14,4)	
	2	15 (5,2)	10 (60,7)	5 (33,3)	
	3	4 (1,4)	1(25)	3 (75)	
	4	1 (0,3)	0(0%)	1(100)	

Taula 15: Anàlisi comparativa del nombre de factors de risc en pacients amb DRP. Valors expressats en n(%). *Percentatge expressat en columnes, la resta expressat en files .

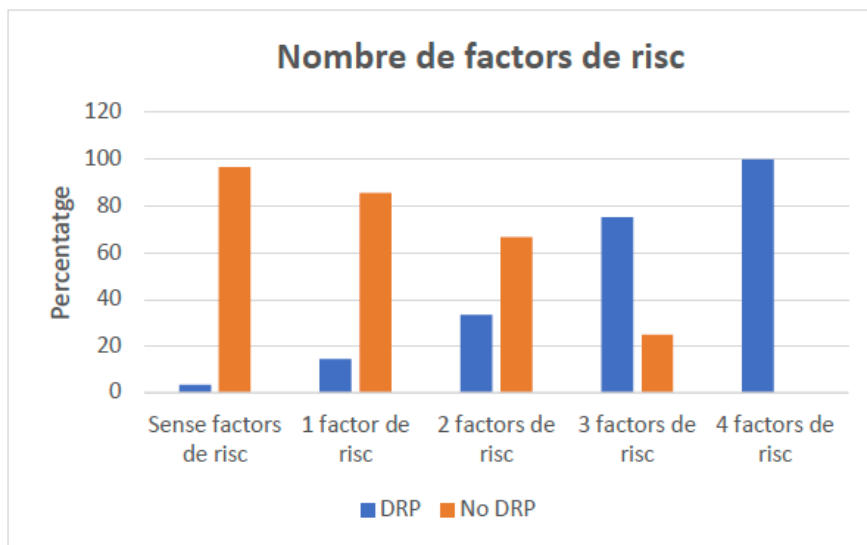


Figura 27: Anàlisi comparativa del nombre de factors de risc en pacients amb DRP. ($p < 0,001$).

REGRESSIÓ LOGÍSTICA

Es va detectar DRP en un 8,7 % dels pacients, trobant-se associació en l'anàlisi univariable entre DRP i sexe masculí, alteració de la ecografia, elevació de la PCR, infeccions recurrents, microorganisme inusual i tractament incorrecte.

Però, a l'aplicar una regressió logística binomial, per calcular com afecten aquets factors sobre la incidència de DRP, es va verificar que els paràmetres independents del model final que mantenen la significança van ser (R2 ajustat = 0,309): tractament incorrecte (OR=8,168; IC95 % 1,125-59,282; $p=0,038$), ecografia renal alterada (OR 7,592; IC95 % 2,249-25,634; $p=0,001$), presentar infeccions recurrents (OR 4,053; IC95 % 1,098-14,952; $p=0,036$), el sexe masculí (OR 3,402; IC95 % 1,009-11,473; $p=0,048$) i l'increment de la PCR (OR 1,010; IC95 % 1,004-1,016; $p=0,001$) (Taula 15).

La significança del factor de risc microorganisme inusual desapareix quan es valora conjuntament amb la resta de variables (OR 1,348; IC95 % 0,252-7,223; $p=0,727$).

	OR	95% C.I.	
		Inferior	Superior
Tractament incorrecte	8,168*	1,125	59,282
Eco postinfecció alterada	7,592**	2,249	25,634
Infeccions recurrents	4,053*	1,098	14,952
Sexe masculí	3,402*	1,009	11,473
Increment PCR	1,010*	1,004	1,016

Taula 15: Regressió logística multivariable modelo «intro», utilitzant les variables independents que es van associar significativament amb DRP. * $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

COHORT 2A

PACIENTS MENORS DE DOS ANYS ENTRE 2020 I 2015 SENSE FACTORS DE RISC

COHORT 2A

RESUM

Estudi prospectiu d'una cohort de pacients menors de 2 anys, amb primer episodi de PNA diagnosticat entre gener 2010 desembre del 2015 sense criteris de risc de cicatrització renal, amb l'objectiu de valorar la incidència de DRP, ja sigui displàsia renal i/o cicatrius renals. El DRP s'avalua mitjançant ecografia renovesical als quatre anys d'haver presentat la IU, determinació de tensió arterial i estimació de la funció renal amb anàlisi de osmolaritat urinària, proteïnúria i microalbuminúria en tres mostres d'orina.

OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

- 1) Determinar la incidència de DRP en pacients menors de 2 anys que han patit un primer episodi de PNA i que no tenen cap factor de risc de cicatrització renal.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

- 1) Descriure la població de pacients que han presentat una PNA abans dels 2 anys sense factors de risc.
- 2) Avaluar l'associació entre DRP i factors demogràfics, clínics, analítics, microbiològics i terapèutics.
- 3) Corroborar l'adequació de les guies de pràctica clínica que limiten les exploracions complementàries en pacients que han patit una PNA i que no tenen factors de risc.

METODOLOGIA

DISSENY I TIPUS D'ESTUDI

Estudi prospectiu realitzat en centre hospitalari en el que es seleccionen infants d'ambdós sexes menors de 24 mesos que han presentat PNA sense criteris de risc i que han participat en l'estudi: **«Afectació renal després d'un episodi de pielonefritis aguda en pacients menors de 2 anys d'edat»**.

DESENVOLUPAMENT DE L'ESTUDI

La durada de l'estudi va ser de 1 any (gener 2017 - desembre 2017) i es va desenvolupar en 4 etapes:

Etapa 1: Presentació CEIC

- Desenvolupament del disseny estudi, protocol, consentiment informat.
- Presentació i aprovació pel CEIC de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

Etapa 2: Selecció i contacte

- Selecció de pacients que compleixin els criteris de l'estudi.
- Contacte amb els pares o tutors d'aquests pacients explicant el projecte i cita als que acceptin participar-hi.
- Recollida de variables clíniques dels pacients que participen a l'estudi i emmagatzematge en una base de dades.

Etapa 3: Visites i procediments

- Entrega a les famílies de full informatiu i consentiment informat del projecte. Firma del consentiment informat.
- Recollida de les següents dades de cada pacient: edat, pes, talla i pressió arterial, antecedents patològics des del primer episodi de PNA (noves PNA, malalties greus, infeccions sistèmiques).

- Recollida de tres mostres aïllades d'orina en dies consecutius (primera del matí) i anàlisi de l'osmolalitat urinària, proteïnúria, microalbuminúria, ionograma, creatinina i β 2microglobulina en orina.
- Realització d'una ecografia renovesical i de vies urinàries analitzant les variables: mida renal, presència de cicatrius, dilatació de vies urinàries.

Etapa 4: Anàlisi estadística de les dades

POBLACIÓ D'ESTUDI

La **Cohort 2** son els infants menors de 2 anys atesos a la unitat d'Urgències de Pediatria de l'Hospital Germans Trias i Pujol amb infecció urinària amb criteris de PNA entre gener del 2010 i desembre del 2015 que van ser posteriorment derivats a CE de Pediatria per avaluació.

Tractament empíric de les PNA

El protocol de tractament empíric de les PNA vigent durant els 5 anys al centre era:

- Menor de 3 mesos: aminoglicòsid + ampicil·lina parenterals.
- Major de 3 mesos amb afectació de l'estat general o requeriment d'hospitalització: aminoglicòsid parenteral.
- Major de 3 mesos sense afectació de l'estat general i no requeriment d'hospitalització: cefixima oral.
- En casos de sèpsia sense origen clar urinari:
 - Menor de 3 mesos: ampicil·lina i cefotaxima endovenoses.
 - Major de 3 mesos: cefotaxima endovenosa.

La durada recomanada del tractament era de 10 dies.

Seguiment a consultes externes

El protocol de seguiment a CE durant aquesta fase, d'acord amb les guies de pràctica clínica que estaven vigents era:

- Ecografia renovesical.
- Si criteris d'alt risc: gammagrafia renal amb àcid dimercaptosuccinic (DMSA) als 6 mesos (*).
- Altres exploracions en funció del resultat.
 - Si la ecografia suggereix reflux vesiculoureteral (RVU): valorar cistografia.
 - Si suggereix estenosi pieloureteral: renograma amb Tc99m-MAG.
 - Si alteració de la mida renal o alteració cortical: valorar gammagrafia renal amb DMSA.

(*) Criteris d'alt risc:

- Infeccions recurrents.
- Microorganisme inusual (diferent a *E. coli*).
- No resposta clínica malgrat tractament correcte (febre > 48 h).
- Alteració de la via urinària en ecografies prenatales.
- Alteració ecogràfica en la ecografia postinfecció.

Dins la cohort 2, que inclou 372 pacients, 308 complien criteris de baix risc i 64 d'alt risc. Als de baix risc, segons protocol, només es va realitzar una ecografia renovesical sense altres proves d'imatge si aquesta era normal (Figura 1).

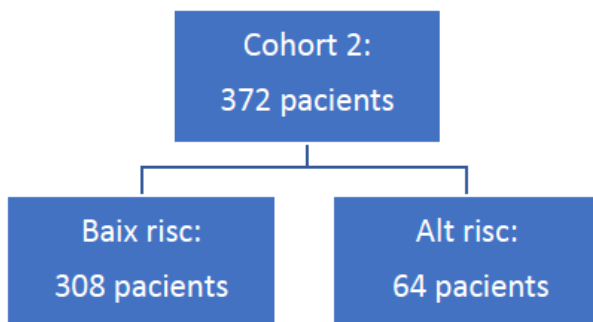


Figura 1: Composició Cohort 2.

La **Cohort 2A** està integrada per un subgrup de pacients que complien criteris de baix risc, per tant només s'havia fet una ecografia renovesical i no s'havien fet altres proves d'imatge, i que es van incloure en l'estudi prospectiu «Afectació renal després d'un episodi de pielonefritis aguda en pacients menors de 2 anys d'edat» (*codi del protocol: PED-EO-16-01*).

La valoració de la afectació renal es va fer amb una ecografia als 4 anys de seguiment, valorant la mida renal, diferenciació corticomedular i presència de cicatrius, amb la determinació de la tensió arterial (TA), i estimació de la funció renal mitjançant la osmolaritat urinària i la presència de proteïnúria i microalbuminúria.

Selecció de pacients

Criteris d'inclusió de l'estudi

- Pacients que van tenir primera IU amb criteris de PNA abans dels dos anys d'edat. (Veure criteris diagnòstics de IU i de PNA a pàgina 54 i 55).
- No criteris d'alt risc de cicatrització renal.
- Seguiment a Consultes Externes.
- Haver passat 4 anys des de l'episodi de PNA.
- Acceptació per part de les famílies per seguir els procediments de l'estudi i signatura del consentiment informat.

Criteris d'exclusió

- No complir algun dels criteris d'exclusió.

Mida de la mostra

Dels 308 pacients de la cohort 2 que no complien criteris d'alt risc, en 203 el diagnòstic havia estat entre el 2010 i el 2013, per tant ja feia 4 anys que havien presentat l'episodi de PNA. D'aquets es va aconseguir contactar amb 120 famílies de les que van acceptar participar en l'estudi 101 pacients i van completar l'estudi 95 (Figura 2).

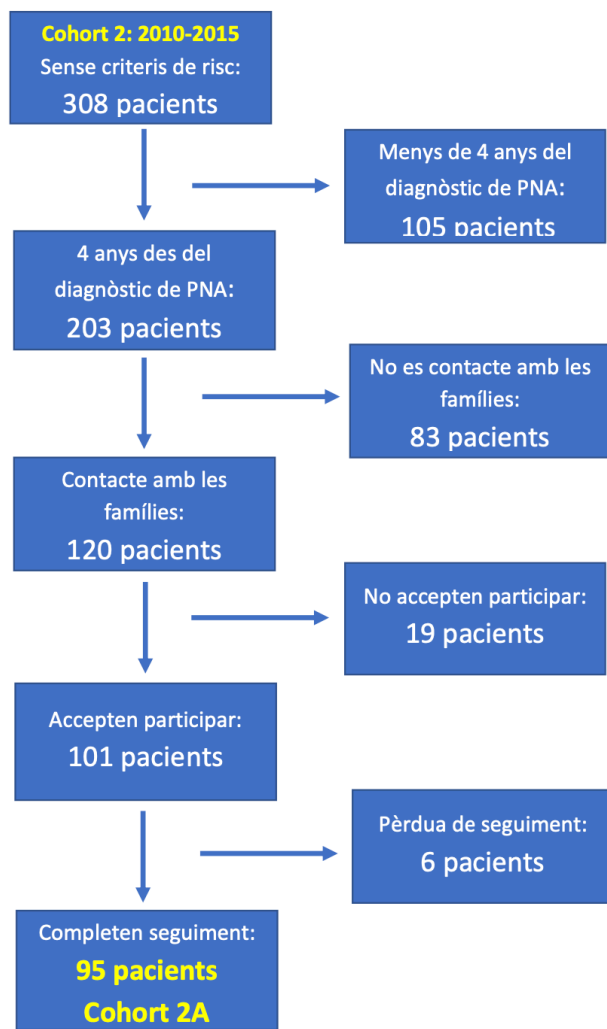


Figura 2: Fluxograma de la selecció de pacients.

SISTEMA DE RECOLLIDA DE DADES

Es va generar una base de dades pseudoanonimitzada de les històries clíniques de pacients que complien els criteris d'inclusió.

VARIABLES

Es van recollir les següents variables:

- Demogràfiques: edat/sex.
- Antecedents familiars.
- Ecografia prenatal.
- Clíniques: temps d'evolució, febre i altres símptomes.
- Analítiques: leucocitària i nitritúria per uroanàlisi, leucocitària per citometria de flux, leucòcits en sang, percentatge de neutròfils i PCR.
- Microbiològiques: mètode obtenció de la d'orina, urinocultiu, hemocultiu.
- Tractament: empíric inicial, dirigit, i durada del tractament.
- Evolució: durada de la febre un cop iniciat el tractament.
- Ecografia renovesical postinfecció.
- Avaluació als 4 anys de la PNA:
 - Ecografia renovesical.
 - Determinació TA.
 - Anàlisi de tres mostres d'orina amb determinació de osmolaritat, proteïnúria i microalbuminúria.
 - Presència de DRP: cicatrius renals i/o displàsia renal.

RESULTATS

ANÀLISI DESCRIPTIVA

Característiques demogràfiques

La mostra està composta per 95 pacients dels quals 43 eren nens (45,3 %) i 52 nenes (54,7 %). L'edat mitjana és de 197 (165) dies, amb un mínim de 7 i un màxim de 701 dies.

Antecedents

Cinc pacients (5,3 %) tenien antecedents familiars de uropatia, nefropatia, insuficiència renal o hipertensió arterial d'origen renal. Dos pacients tenien antecedents d'alteració de la ecografia prenatal (2,1 %), però en els dos casos l'alteració era èctasi pièlica lleu que postnatalment no s'havia confirmat. Cap pacient havia presentat infecció urinària prèvia.

Simptomatologia

La durada mitjana de la simptomatologia va ser de 45 (44) hores amb un mínim de 0 i un màxim de 168 hores.

La febre va ser el símptoma més freqüent, estant present en 79 pacients (83,2 %). La temperatura mitjana va ser de 38,5 °C (0,9) amb un mínim de 36°C i un màxim 41 °C.

Altres símptomes van ser: irritabilitat (12,6 %), vòmits (3,2 %), rebuig de l'alimentació (7,4 %) i estancament ponderal (3,2 %).

Uroanàlisi

Presentaven leucocitúria 92 pacients (96,8 %). El grau de leucocitúria era 1 creu en 3,2 % de pacients, 2 creus en 27,4 % i 3 creus en 66,3 %. La nitritúria estava present en 44 pacients (46,3 %) (Figura 3).

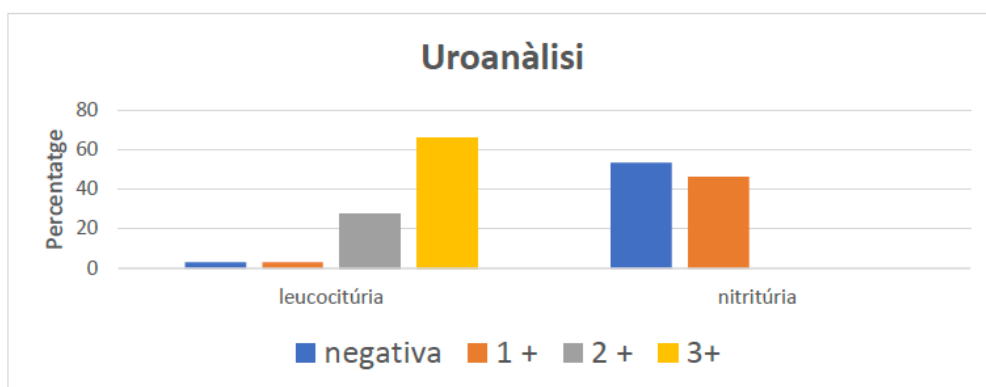


Figura 3: Resultats uroanàlisi.

Resultats hematològics i bioquímics

Es van analitzar les següents variables: leucòcits (cel/mm^3), percentatge de neutròfils, PCR en mg/L i leucòcits en orina per citometria de flux (leucòcits/ μL).

La mitjana de leucòcits en sang perifèrica va ser de 18.145 (6.716) amb un mínim de 4.100 i un màxim de 37.700. El percentatge de neutròfils va ser de mitjana 46,8 % (19,9), amb un mínim de 8 % i un màxim de 89 %.

La mitjana de la PCR va ser de 57,9 mg/dL (58,6) amb un mínim de 1 i màxim de 261.

La mitjana de leucòcits en orina per citometria de flux va ser de 1.564 (2.720) amb un mínim de 1 i un màxim de 12.000.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

El mètode d'obtenció orina per la realització de l'urinocultiu va ser per punció suprapúbica en 14 pacients (14,7 %), cateterisme vesical en 80 (84,2 %) i per micció espontània en un cas 1 (1,1 %).

En els urinocultius es va aïllar en els 95 pacients *E. Coli* i en cap pacient el cultiu va ser positiu per dos patògens (Taula 1).

Antibiograma

En tots els casos el microorganisme aïllat va ser sensible al tractament empíric iniciat.

Hemocultiu

L'hemocultiu va ser positiu en 4 pacients (4,3 %), en 3 casos va créixer *E. coli* i en 1 cas *Streptococcus agalactiae* (aquest pacient, de 63 dies de vida, tenia simultàniament un urinocultiu positiu per *E. coli*).

Tractament

Tractament empíric

El tractament empíric va ser oral en 66 pacients i parenteral en 29. El tractament oral va ser en 65 casos cefixima (69,1 %) i en 1 cas amoxicil·lina-clavulànic (1,1 %).

El parenteral va ser en la majoria de casos aminoglicòsid, associant ampil·lina en els menors de 3 mesos. Així en 25 (26,6 %) casos va ser ampil·lina + aminoglicòsid, en 2 casos aminoglicòsid (2,1 %) i en 1 cas ampil·lina + cefotaxima (1,1 %) (Figura 4).

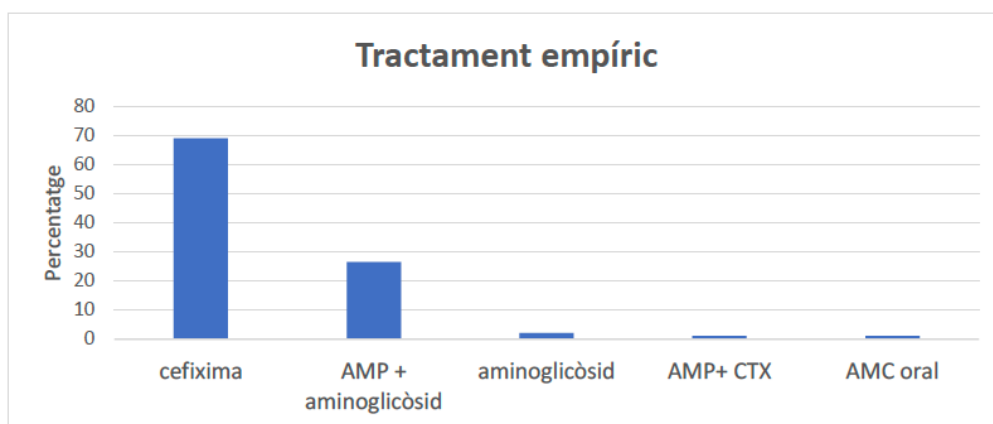


Figura 4: Tractament antibiòtic empíric. AMP: ampil·lina. CTX: Cefotaxima. AMC: amoxicil·lina clavulànic.

Tractament dirigit

El tractament dirigit un cop es disposava de l'estudi de sensibilitat antibiòtica va ser cefixima en 10 casos (10,9 %), cotrimoxazole en 60 (65,2 %), cefadroxil en 15 (16,3 %), amoxicil·lina en 3 (3,3 %), amoxicil·lina amb clavulànic oral en 1 (1,1 %) i en 3 casos (3,3 %) gentamicina (Figura 5).

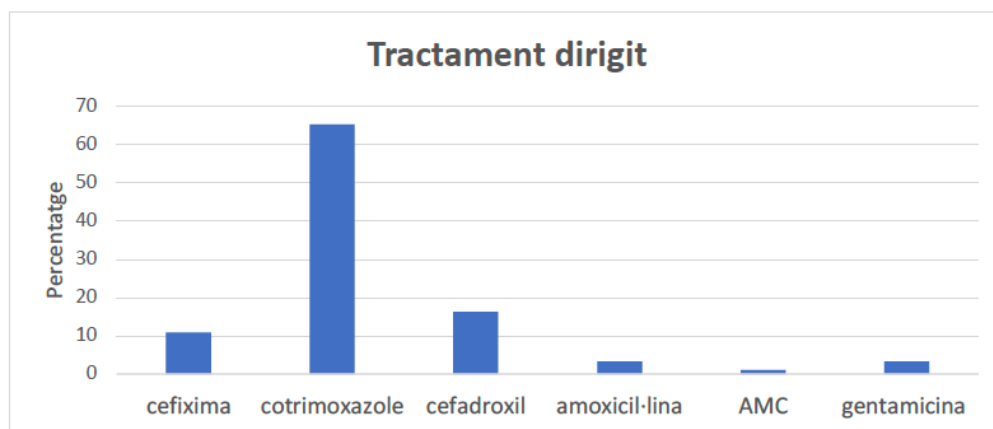


Figura 5: Tractament antibiòtic dirigit. AMC: amoxicil·lina amb àcid clavulànic.

Durada del tractament

La durada del tractament va ser de 9,8 dies de mitjana (2,2) amb un mínim de 4 i un màxim de 14 dies.

Resposta al tractament

Un cop iniciada l'antibioticoteràpia la durada dels símptomes va ser de 1,2 dies (0,7) amb un mínim de 0 dies i un màxim de 3 dies.

Exploracions complementàries d'imatge: ecografia renovesical

Es va realitzar ecografia renovesical a tots els pacients. En 89 pacients (93,7 %) va ser normal i en 6 pacients (6,3 %) es va detectar alguna anomalia: 4 pacients presentaven èctasi pièlica (4,2 %), 1 asimetria de la mida renal (1,1 %), 1 malformació (1,1 %). En tots els casos es van considerar alteracions lleus (Figura 6).

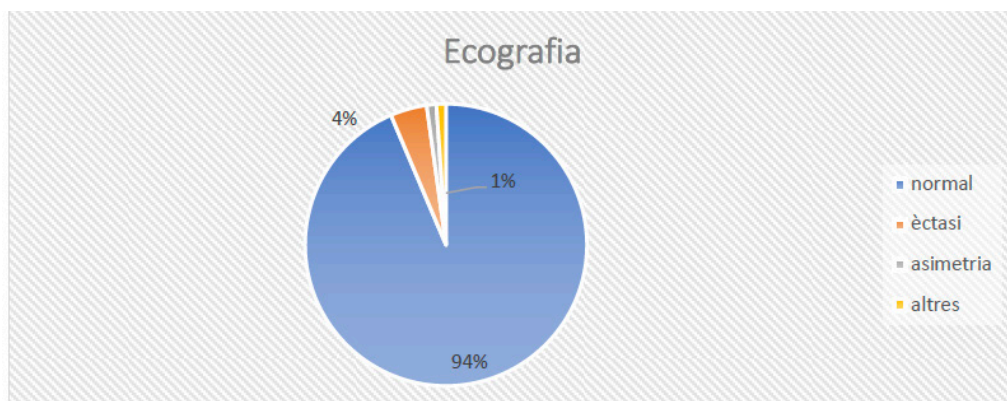


Figura 6: Resultats ecografia.

Resultats estudi PED-EO-16-01

Ecografia renal

Es va realitzar ecografia als 4 anys de la PNA a tots els pacients. En 87 casos (91,6 %) la ecografia realitzada va ser normal sense mostrar alteracions de la mida renal, de la diferenciació corticomedular i sense mostrar cicatrius.

En 8 casos (8,4 %) es van detectar cicatrius, que en tots els casos van ser úniques, corticals de mida petita (menors 0,5 cm).

En cap cas es va detectar disminució de la mida ni alteració de la diferenciació corticomedular, per tant no es van detectar casos de displàsia renal (Figura 7).

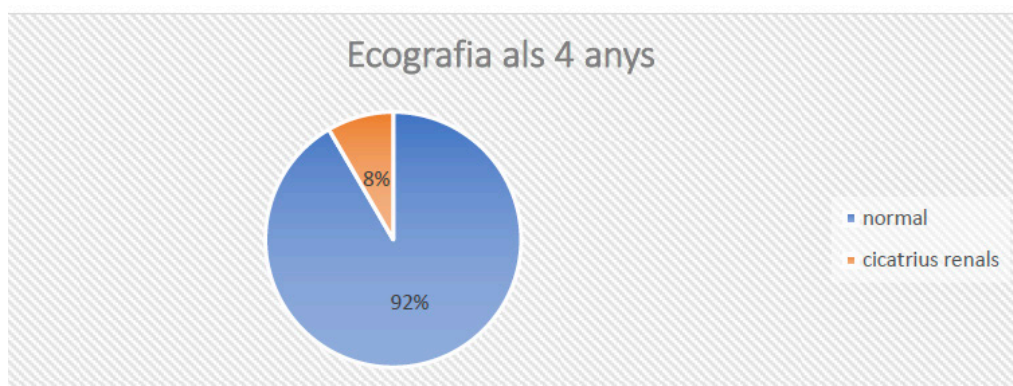


Figura 7: Resultat ecografia als 4 anys: cicatrius renals.

Resultats anàlisi urinàries

En tots els pacients es van analitzar al menys una mostra d'orina. En 62 pacients es van analitzar dos mostres i en 33 les tres mostres.

Es van detectar alteracions analítiques en tres pacients: dos d'ells presentaven proteïnúria i un pacient elevació de la $\beta 2$ microglobulina. La descripció de les alteracions trobades en els tres pacients és :

- Pacient 1: albuminúria 77,5 mg/L (valor de referència (vr) <30 mg/L) sent la proteïnúria, i els quocients proteïnúria/creatinina i albuminúria/creatinina normals.
- Pacient 2: proteïnúria 231 mg/L (vr <200 mg/L), proteïnúria/creatinina 764 mg/g (vr <200 mg/g), albuminúria 117 mg/L (vr <30 mg/L) i albuminúria/creatinina 386 mg/g (vr <30 mg/g)
- Pacient 3: $\beta 2$ microglobulina 370 mg/L (vr <300 mg/L), sent la proteïnúria, albuminúria i quocients proteïnúria/creatinina i albuminúria/creatinina normals.

En tots tres pacients es va repetir l'anàlisi urinari sent posteriorment normal i sent la ecografia renal normal en els tres pacients.

Així podem concloure que cap pacient tenia alteracions significatives en l'estudi de les mostres urinàries i per tant en l'estimació de la funció renal.

Resultats tensió arterial

Es van fer tres determinacions de TA prenent els valors de referència esmentats. Cap pacient va tenir alteracions de la TA sent totes les determinacions per sota del percentil 90.

Dany renal permanent

En aquesta cohort l'avaluació de DRP s'ha realitzat amb control ecogràfic als 4 anys de la infecció. **Es va detectar DRP en 8 casos (8,4 %)**, sent en tots els casos cicatrius corticals úniques, no detectant-se cap cas de displàsia renal ni cicatrius múltiples. En cap cas de DRP es va detectar alteració de la funció renal estimada per l'anàlisi urinari ni hipertensió arterial.

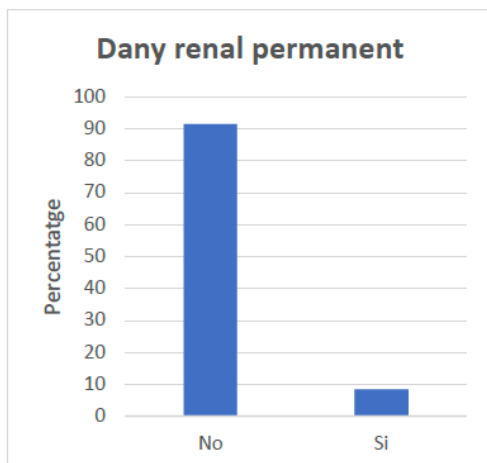


Figura 8: Dany renal permanent.

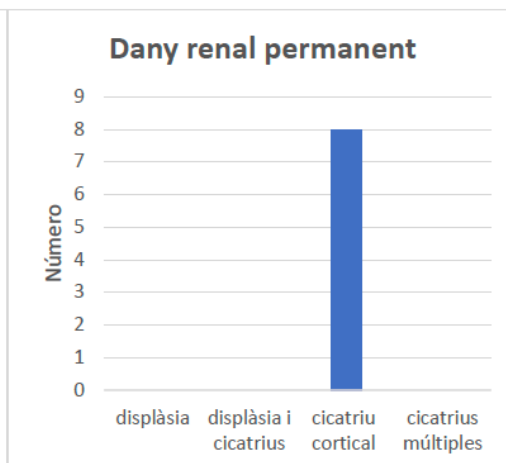


Figura 9: Tipus de dany renal permanent.

ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE PACIENTS AMB CICATRIUS I SENSE

Dels 95 pacients en 8 es van detectar cicatrius (8,4%). En aquesta cohort, tots els casos detectats de DRP van ser cicatrius corticals, sense detectar-se cap cas de displàsia renal.

L'anàlisi comparativa avalua els pacients que desenvolupen cicatrius i els que no.

Característiques demogràfiques

Ni l'edat ni el sexe influencien significativament en el desenvolupament de cicatrius renals.

Sexe

Dels 95 pacients, 43 eren nens i 52 nenes. Tres nenes (5,8 %) i cinc nens (11,6 %) desenvolupen cicatrius ($p=0,306$; OD: 0,465; IC95 %: 0,105-2,070) (Figura 10).

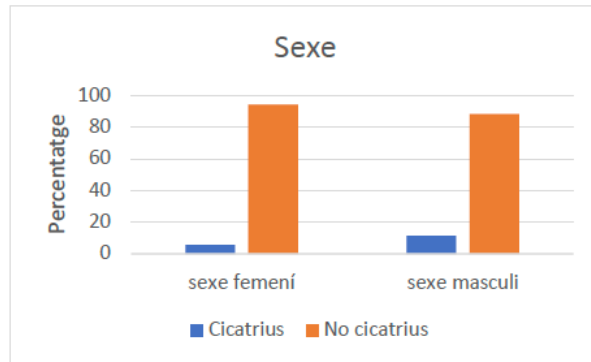


Figura 10: Anàlisi comparativa del sexe en pacients amb cicatrius renals.

Edat

L'edat mitjana de pacients que desenvolupen cicatrius va ser de 266 (174) dies i dels pacients que no desenvolupen de 191 (164) dies ($p=0,222$) (Figura 11).

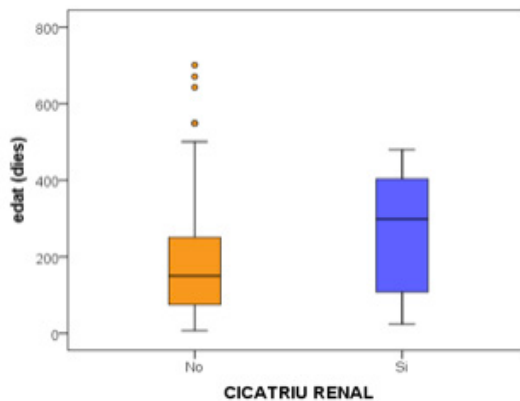


Figura 11: Anàlisi comparativa de l'edat en pacients amb cicatrius.

Antecedents

Es van analitzar les dades de la història clínica: antecedents familiars nefrourològics (infeccions de repetició, uropaties congènites, nefropaties, IR o HTA de causa renal), no trobant associació significativa amb la presència de cicatrius renals.

Cinc pacients presentaven antecedents familiars dels quals un va desenvolupar cicatrius ($p=0,338$).

La ecografia prenatal estava alterada en dos pacients, però en els dos casos era una alteració lleu que no es va confirmar postnatalment. Cap d'aquets pacients va desenvolupar cicatrius.

Els antecedents d'alteració de la ecografia postinfecció o de infeccions múltiples no s'ha analitzat degut a que per definició de la cohort aquets pacients (baix risc de cicatrizació) no presentaven.

Simptomatologia

Cap símptoma (febre, irritabilitat, vòmits, rebuig de l'alimentació) es va associar significativament a la presència de cicatrius, tot i que tots els pacients que desenvolupen cicatrius tenien febre ($p=0,183$; OD:1,113; IC95 %: 1,033-1,198).

La intensitat de la febre tampoc va tenir significació estadística, sent la temperatura mitjana dels pacients que desenvolupen cicatrius $38,8^{\circ}\text{C}$ (0,6) i la dels pacients que no desenvolupen $38,5^{\circ}\text{C}$ (0,9) amb una $p=0,355$ (Taula 1 i figura 12 i 13).

		Total *	Cicatrius renals		p	OR (IC95%)
			No 87 (91,6%)	Si 8 (8,4%)		
Febre	No	16 (16,8)	16 (100)	0 (0,0)	0,183	1,113 (1,033-1,198)
	Si	79 (83,2)	71 (89,9)	8 (10,1)		
Irritabilitat	No	83 (87,4)	75 (90,4)	8 (9,6)	0,261	0,904 (0,842-0,969)
	Si	12 (12,6)	12 (100)	0 (0,0)		
Vòmits	No	92 (96,8)	84 (91,3)	8 (8,7)	0,594**	0,913 (0,857-0,972)
	Si	3 (3,2)	3 (100)	0 (0,0)		
Rebuig alimentació	No	88 (92,6)	80 (90,9)	8 (9,1)	0,405	0,909 (0,851-0,971)
	Si	7 (7,4)	7 (100)	0 (0,0)		
Estancament ponderal	No	92 (96,8)	84 (91,3)	8 (8,7)	0,594**	0,913 (0,857-0,972)
	Si	3 (3,2)	3 (100)	0 (0,0)		

Taula 1: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb cicatrius renals. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files.* Percentatge expressat en columnes. **Prova exacte de Fisher.

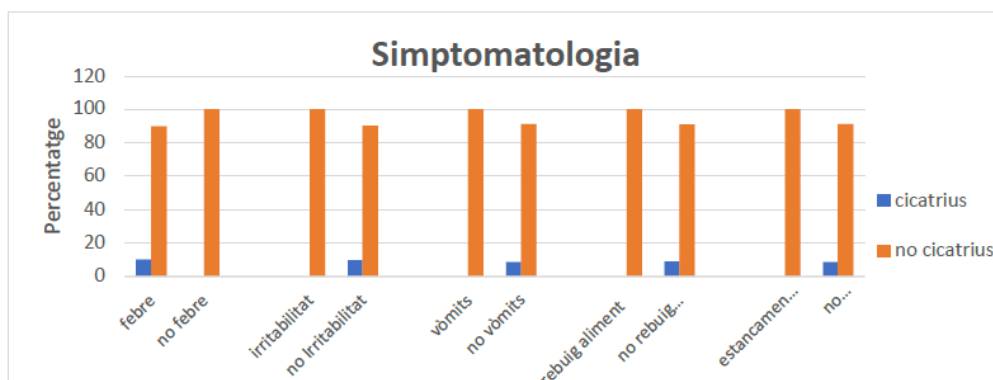


Figura 12: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb cicatrius renals.

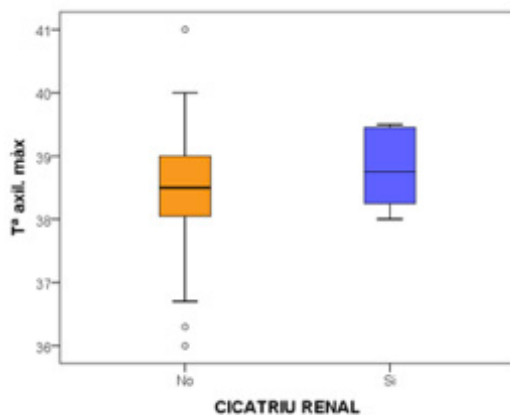


Figura 13: Anàlisi comparativa del grau de febre en pacients amb cicatrius renals.

Uroanàlisi

S'analitzen les variables: presència de leucòcits en mostra d'orina (1, 2 o 3 creus) i presència de nitrts sense trobar associació significativa amb el desenvolupament de cicatrius renals (Tabla 2 i figura 14).

		Total *	Cicatrius renals		p	OR (IC95%)
			No 87 (91,6%)	Si 8 (8,4%)		
Leucocitúria	No	3 (3,2)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,364 ^(†)	NA
	1+	3 (3,2)	3 (100)	0 (0,0)		
	2+	26 (27,4)	23 (88,5)	3 (11,5)		
	3	63 (66,3)	59 (93,7)	4 (6,3)		
Nitritúria	No	51 (53,7)	49 (96,1)	2 (3,9)	0,139 ^{**}	3,868 (0,739-20,253)
	Si	44 (46,3)	38 (86,4)	6 (13,6)		

Taula 2: Anàlisi comparativa resultats uroanàlisi en pacients amb cicatrius renals. Valors expressats en n (%). * Percentatge expressat en columnes, reste de percentatge expressat en files **Prova exacte de Fisher. ^(†) Prova exacte.

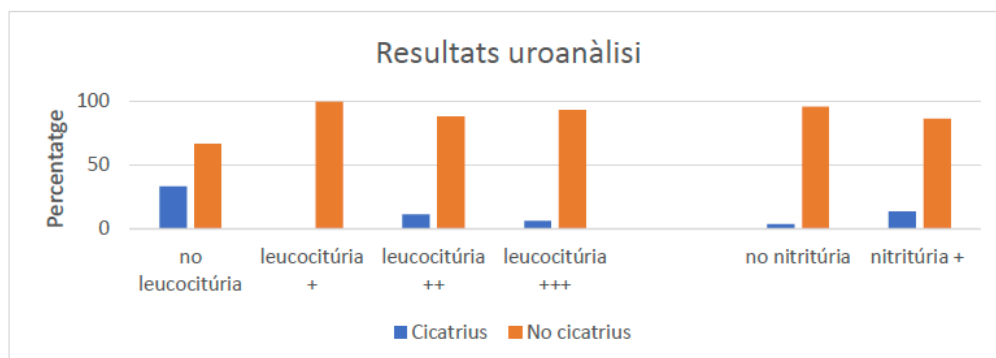


Figura 14: Anàlisi comparativa dels resultats de l'uroanàlisi en pacients amb cicatrius renals.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

Donat els criteris d'inclusió de la cohort el microorganisme causant de la pielonefritis va ser *E. coli*, considerant-se tots els altres resultats d'alt risc.

Hemocultiu

Quatre pacients van tenir hemocultiu positiu (tres per *E. coli* i 1 per *S. agalactiae*). Tots els pacients que van desenvolupar cicatrius tenien hemocultiu negatiu, per tant la seva positivitat no va augmentar el risc de cicatrització renal (Taula 3).

	Cicatrius renals		p	OR (IC95%)
	No 87(91,6%)	Si 8 (8,4%)		
Hemocultiu negatiu	81 (91)	8 (9)	1,000*	0,910 (0,853- 0,972)
Hemocultiu positiu	4 (100)	0 (0,0)		

Taula 3: Anàlisi comparativa dels resultats de l'hemocultiu en pacients amb cicatrius. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files. *Prova exacte de Fisher.

Resultats hematològics i bioquímics

Es van analitzar les següents variables: leucòcits (cel/mm^3), percentatge de neutròfils, PCR en mg/L i leucòcits en orina per citometria de flux ($\text{leucòcits}/\mu\text{L}$).

Cap dels paràmetres es van associar de forma significativa a cicatrizació renal. La mitjana de leucòcits en sang en pacients que no van desenvolupar cicatrius va ser de 18.189 (6.930) i en els que van desenvolupar va ser de 17.600 (4.081). La mitjana de percentatge de neutròfils en pacients que no van desenvolupar cicatrius va ser de 46,5 % (18,6) i en els que si van desenvolupar va ser de 50,5 % (9,4). La mitjana de PCR en pacients que no van desenvolupar cicatrius va ser del 59,6 (60,5) i en els que si van desenvolupar va ser del 40,8 (31,2).

La mitjana de leucòcits/ μL en orina per citometria de flux en pacients que no van desenvolupar cicatrius va ser de 1.584 (2.798) i en els que si van desenvolupar 1.332 (1.688) (Taula 4).

	Cicatrius renals		p
	No 87 (91,6)	Si 8 (8,4)	
Leucòcits en sang (cel/mm^3)	18.198 (6.930)	17.600 (4.081)	0,811
Neutròfils (%)	46,5 (18,6)	50,5 (9,4)	0,551
PCR (mg/L)	59,6 (60,5)	40,8 (31,2)	0,390
Leucòcits/μL en orina	1.584 (2.798)	1.332 (1,688)	0,829

Taula 4: Anàlisi comparativa dels paràmetres analítics en pacients amb cicatrius renals. Els valors estan expressats en mitjana (DE).

Tractament i evolució clínica

Tractament empíric i dirigit

No s'observen diferències en el tractament empíric ni dirigit entre els pacients que van desenvolupar cicatrius i els que no ($p=0,172$ i $0,214$ respectivament) (Taula 6, figures 15 i 16).

		Total *	Cicatrius renals		P
			No 87 (91,6%)	Si 8 (8,4)	
Tractament Empíric	Ampicil·lina + aminoglicòsid ⁽¹⁾⁽²⁾	25 (26,6)	23 (92)	2 (8,8)	0,172**
	Aminoglicòsid ⁽²⁾⁽³⁾	2 (2,1)	2 (100)	0 (0,0)	
	Ampicil·lina + Cetotaxima ⁽²⁾	1 (1,1)	1 (100)	0 (0,0)	
	Amoxicil·lina-clavulànic ⁽⁴⁾	1(1,1)	0 (0,0)	1 (100)	
	Cefixima ⁽⁴⁾	65 (69,1)	60 (92,3)	5 (7,7)	
Tractament Dirigit	Cefixima ⁽⁴⁾	10 (10,9)	10 (100)	0 (0,0)	0,214**
	Cefadroxil ⁽⁴⁾	15 (16,3)	12 (80,0)	3 (20)	
	Cotrimoxazole ⁽⁴⁾	60 (65,2)	56 (93,3)	4 (6,7)	
	Amoxicil·lina ⁽⁴⁾	3 (3,2%)	2 (66,7)	1 (33,3)	
	Amoxicil·lina-clavulànic ⁽⁴⁾	1 (1,1)	1 (100)	0 (0,0)	
	Aminoglicòsid ⁽³⁾⁽⁵⁾	3 (3,3)	3 (100)	0 (0,0)	

Taula 6: Anàlisi comparativa del tractament antibiòtic empíric i dirigit en pacients amb cicatrius renals. Valors expressats en n (%). (1): cinc pacients van rebre ampicil·lina i gentamicina i 20 pacients ampicil·lina i amikacina. (2): Administració parenteral endovenosa. (3): Gentamicina. (4): Administració oral. (5): Administració parenteral intramuscular. *Percentatge expressat en columnes. Resta percentatges expressat en files. **Prova exacte.

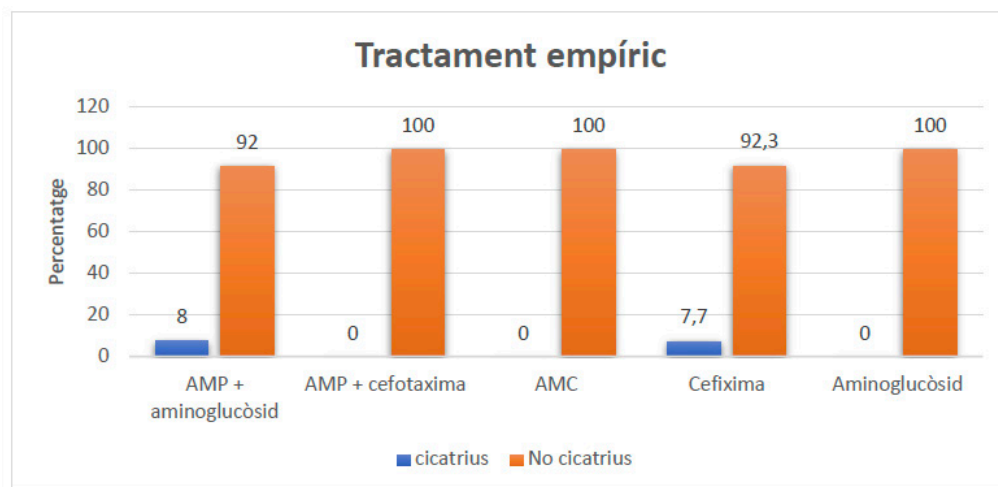


Figura 15: Anàlisi comparativa del tractament empíric en pacients amb cicatrius. AMP: ampicil·lina. AMC: amoxicil·lina- clavulànic.

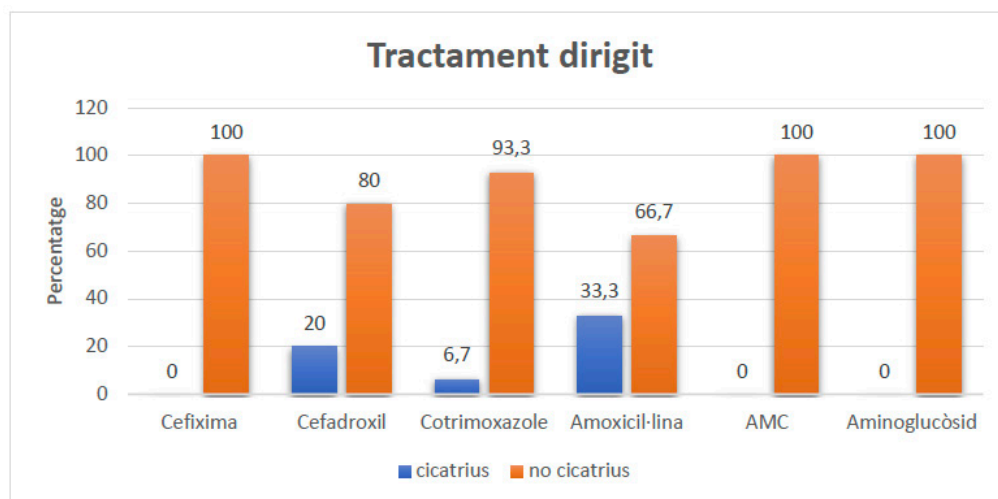


Figura 16: Anàlisi comparativa del tractament dirigit en pacients amb cicatrius renals. AMC: Amoxicil·lina-clavulànic.

Durada del tractament i evolució clínica:

No es van trobar diferències significatives segons la durada del tractament, sent la mitjana de dies de tractament en els pacients que van desenvolupar cicatrius 10,4 (2,87) dies i la durada de tractament dels que no van desenvolupar cicatrius 9,7 dies (2,09) ($p=0,432$).

Tampoc es van trobar diferències respecte a la evolució clínica un cop iniciat el tractament antibiòtic, sent la mitjana de durada de la simptomatologia de 1,2 (0,6) dies en els pacients que no van desenvolupar cicatrius i 1,3 (1,0) en els que si ($p=0,742$) (Taula 6).

	Cicatrius renals		P
	No N: 87 (91,6%)	Si N: 8 (8,4)	
Durada de tractament (dies)	9,7 (2,1)	10,4 (2,9)	0,432
Durada de símptomes (dies)	1,2 (0,6)	1 (1)	0,742

Taula 6: Anàlisi comparativa de la durada de tractament i durada de símptomes en pacients amb cicatrius renals. Els valors estan expressats en mitjana (DE).

COHORT 2B

PACIENTS MENORS DE DOS ANYS ENTRE 2020 I 2015 AMB FACTORS DE RISC

COHORT 2B

RESUM

Estudi retrospectiu d'una cohort de pacients menors de dos anys amb primer episodi de pielonefritis aguda diagnosticat entre gener 2010 i desembre del 2015 i **amb factors de risc de presentar dany renal permanent (DRP)** per avaluar la incidència de DRP (displàsia renal i/o cicatrius renals). El DRP s'avalua mitjançant gammagrafia renal als 6 mesos de la infecció o en el cas de no disposar, mitjançant ecografies de control a partir dels 12 mesos de la infecció.

OBJECTIUS

Objectiu principal

- 1) Determinar la incidència de DRP en pacients menors de 2 anys que han patit un primer episodi de PNA i que tenen un o més factors de risc de cicatrització renal.

Objectius específics

- 1) Descriure la població de pacients que han presentat una PNA abans dels 2 anys i que presenten un o més factors de risc de desenvolupar DRP.
- 2) Avaluar l'associació entre DRP i factors demogràfics, clínics, analítics, microbiològics i terapèutics.
- 3) Corroborar l'adequació de les guies de pràctica clínica que limiten les exploracions complementàries en pacients que han patit una pielonefritis aguda sense que criteris de risc.

METODOLOGIA

DISSENY I TIPUS D'ESTUDI

Estudi retrospectiu observacional realitzat en centre hospitalari en el que es seleccionen pacients d'ambdós sexes menors de 24 mesos que han presentat PNA i que han fet el seguiment en la unitat específica.

POBLACIÓ D'ESTUDI

La cohort 2 son els infants menors de dos anys atesos a urgències de pediatria del Hospital Germans Trias i Pujol entre gener del 2010 i desembre del 2015, que van ser posteriorment derivats a CE de Pediatria per avaluació.

El protocol de tractament empíric i el protocol de seguiment a CE de pediatria de les infeccions urinàries vigent durant els 5 anys al centre era el mateix que el la cohort 2A (página 107).

Dins la cohort 2, que inclou 372 pacients, 308 complien criteris de baix risc i 64 d'alt risc. La cohort 2B està integrada per el subgrup de pacients que complien criteris d'alt risc de cicatrització renal per tant es va realitzar gammagrafia renal amb DMSA als 6 mesos de la infecció, o en el seu efecte seguiment amb ecografies posteriors a partir d'un any de la infecció (Figura 1).

Criteris de selecció

Criteris d'inclusió

- Nens i nenes menors de 24 mesos.
- Diagnòstic d'infecció urinària: (página 54).
- Criteris de pielonefritis (página 55).
- Presentar un o més dels següents factors de risc:
 - infeccions múltiples.
 - infecció causada per microorganisme inusual o múltiple.
 - ecografia prenatal o posterior a la infecció alterada.
 - tractament incorrecte.

- evolució desfavorable.
- Seguiment a CE.

Criteris d'exclusió

- Uropatia coneguda.
- No complir algun dels criteris d'inclusió.

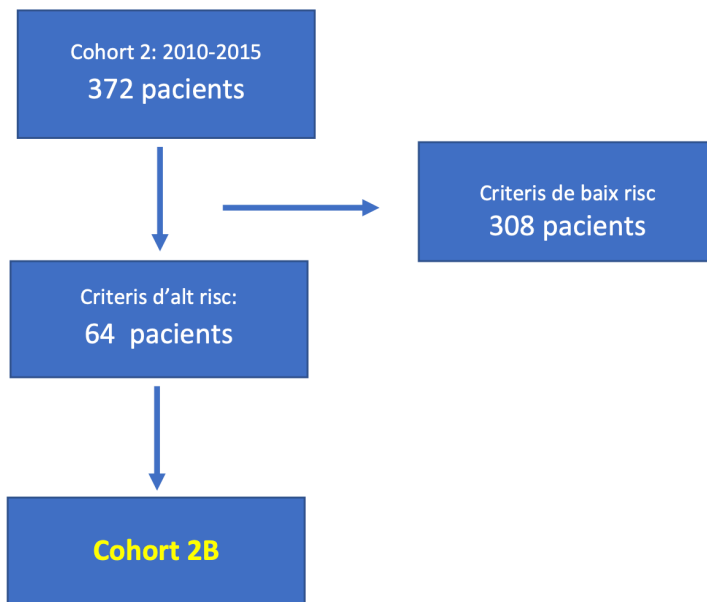


Figura 1: Composició cohort 2B.

Mida de la mostra

Es van reclutar tots les pacients (n=64) entre els anys 2010 i 2015 que complien els criteris d'inclusió i es van incloure en l'anàlisi estadístic.

Sistema de recollida de dades

Amb l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital Germans Trias i Pujol es va generar una base de dades pseudoanonimitzada recuperant les històries clíniques de pacients que complien els criteris d'inclusió.

Variables

S'han analitzat les següents variables:

- Demogràfiques: edat/sexe.
- Antecedents familiars, ecografia prenatal.
- Clíniques: temps d'evolució, febre i altres símptomes.
- Analítiques: leucocitúria, nitritúria, leucòcits, proteïna C reactiva, leucocitúria per citometria de flux.
- Microbiològiques: mètode obtenció de la mostra d'orina, urinocultiu, hemocultiu i antibiograma.
- Tractament: empíric inicial, dirigit, resistències al tractament i durada.
- Evolució: durada de la febre un cop iniciat el tractament.
- EC posteriors: ecografia, cistografia, gammagrafia renal amb DMSA, MAG3.
- recurrències.
- DRP: displàsia renal i cicatrius renals.

RESULTATS

ANÀLISI DESCRIPTIVA

Característiques demogràfiques

La mostra està composta per 64 pacients dels quals 26 eren nens (40,6%) i 38 nenes (59,4%). L'edat mitjana és de 201 (168) dies, amb un mínim de 9 i màxim 630 dies.

Antecedents

Tres pacients (4,7 %) tenien antecedents familiars de uropatia, nefropatia, insuficiència renal o hipertensió arterial d'origen renal. Set pacients tenien antecedents d'alteració de la ecografia prenatal (10,9 %): un cas presentava hidronefrosi, cinc casos èctasi pièlica i un cas un quist renal. Tres pacients havien presentat infeccions urinàries prèvies (4,8 %).

Simptomatologia

La durada mitjana de la simptomatologia va ser de 38 (31) hores amb un mínim de 1 i un màxim de 96 hores.

La febre va ser el símptoma més freqüent, estant present en 60 pacients (93,8 %). La temperatura mitjana va ser de 38,8°C (0,8) amb un mínim de 37°C i un màxim 40,5°C. Altres símptomes van ser: irritabilitat (12,5 %), vòmits (9,4 %), rebuig de l'alimentació (4,7 %) i estancament ponderal (3,1 %).

Uroanàlisi

Presentaven leucocitúria 63 pacients (98,4 %). El grau de leucocitúria era una creu en 1,6 % de pacients, dos creus en 21,9 % i tres creus en 75 %. La nitritúria estava present en 35 pacients (54,7 %) (Figura 2).

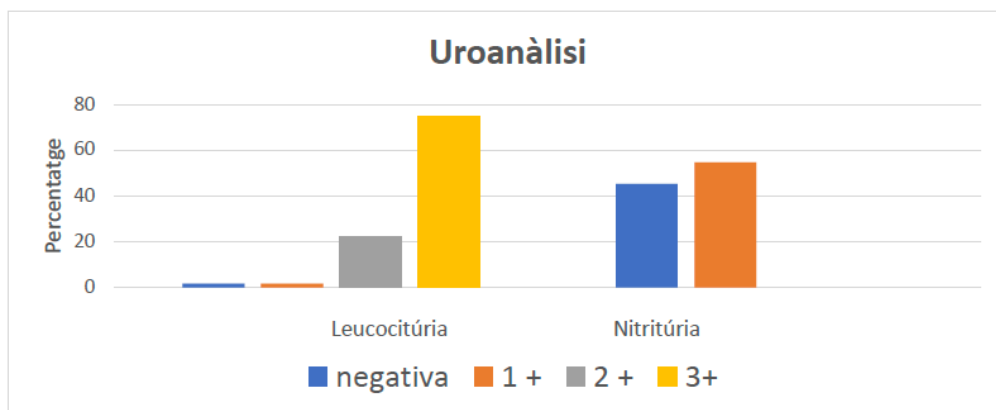


Figura 2: Resultats uroanàlisi.

Resultats analítics

Citometria de flux

Es va realitzar en 48 pacients, sent la mitjana de 1029 (1330) leucòcits/ μ L, amb un mínim de 9 i un màxim de 6937 leucòcits/ μ L.

Anàlisi hematològics i bioquímics

A l'hemograma, la mitjana de leucòcits va ser de 17.719 (7.350) cel/ mm^3 amb un mínim de 5.500 i un màxim de 39.000 cel/ mm^3 .

La mitjana de proteïna C reactiva de mitjana va ser 78,4 (63,4) mg/L, amb un mínim de 1 i un màxim de 271 mg/L.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

El mètode d'obtenció orina per la realització de l'urinocultiu va ser per punció suprapúbica en 4 pacients (6,3 %) i per cateterisme vesical en 59 (93,7 %).

En els urinocultius es va aïllar en 50 pacients *E. Coli* (78,1 %), en 3 *E. Cloacae* (4,7 %), en 3 *P. Mirabilis* (4,7 %), en 2 *K. Pneumoniae* (3,1 %), en 1 *E. Faecalis* (1,6 %) i en 1 *P. aeruginosa*. En 4 pacients es va aïllar més d'un microorganisme (6,3 %) (Taula 1, figura 3).

Microorganisme	N	%
<i>Escherichia coli</i>	50	78,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	4,7
<i>Proteus mirabilis</i>	3	4,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,6
Més d'un microorganisme	4	6,3

Taula 1: Resultat urinocultiu.

Antibiograma

En 58 casos (90,6 %) el microorganisme aïllat va ser sensible al tractament empíric iniciat, i en 6 casos (9,4 %) va ser resistent.

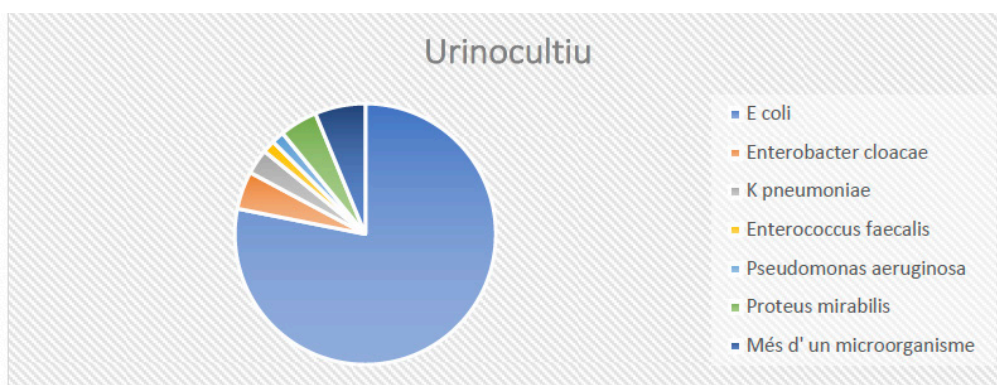


Figura 3: Resultat urinocultiu.

Hemocultiu

L'hemocultiu va ser positiu en 4 pacients (6,3 %): en 3 casos va créixer *E.coli* i en 1 cas *K. pneumoniae*.

Tractament

Tractament empíric

El tractament empíric va ser oral en 38 pacients i parenteral en 26.

El tractament oral en 28 casos va ser cefixima, en nou casos amoxicil·lina-clavulànic i en un cas cefuroxima. El parenteral va ser en la majoria de casos aminoglicòsid, associant ampil·lina en els menors de tres mesos. Així en 16 casos va ser ampil·lina + aminoglicòsid, en 8 casos aminoglicòsid i en 2 casos cefotaxima (Figura 4).

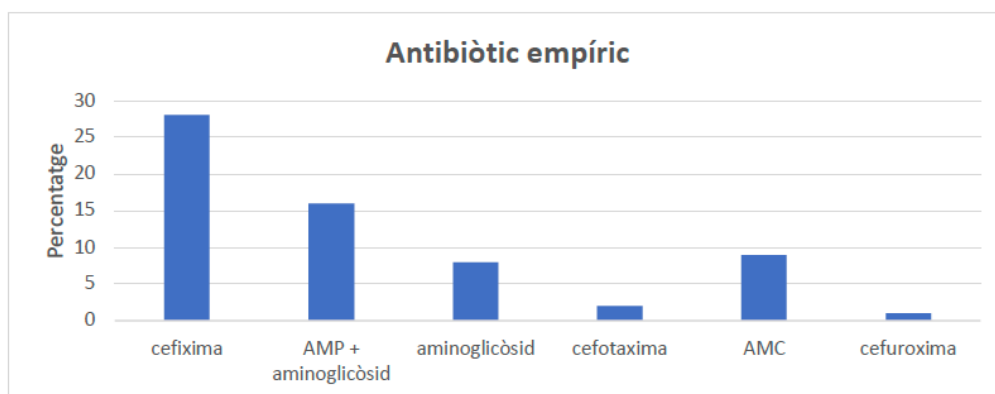


Figura 4: Tractament empíric. AMP: ampil·lina. AMC: amoxicil·lina-clavulànic.

Tractament dirigit

El tractament dirigit un cop es disposava d'antibiograma va ser cefixima en 22 casos, cotrimoxazole en 22, cefadroxil en 4, amoxicil·lina amb clavulànic en 4 amoxicil·lina en 1, ciprofloxacina en 1 i en 5 casos aminoglicòsid intramuscular (Figura 5).

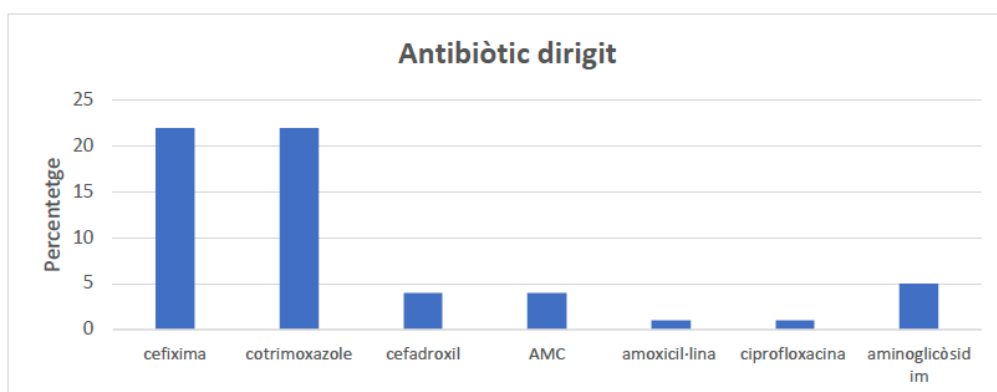


Figura 5: Tractament antibiòtic dirigit. AMC: amoxicil·lina amb àcid clavulànic oral.

Durada del tractament

La durada del tractament va ser de 10,4 (2,6) dies, amb un mínim de 2 i un màxim de 17.

Resposta al tractament

Un cop iniciada l'antibioticoteràpia la durada dels símptomes va ser de 1,7 (1,1) dies amb un mínim de 0 i un màxim de 8 dies.

Exploracions complementàries d'imatge

Ecografia renovesical

Es va realitzar ecografia renovesical a tots els pacients. En 35 pacients (54,7 %) va ser normal i en 29 pacients (45,3 %) es va detectar alguna anomalia (45,3 %): èctasi pièlica en 11 pacients, hidronefrosi en 8, asimetria de la mida renal en 4, nefronia en 4 i altres malformacions en 2 (Figura 6).

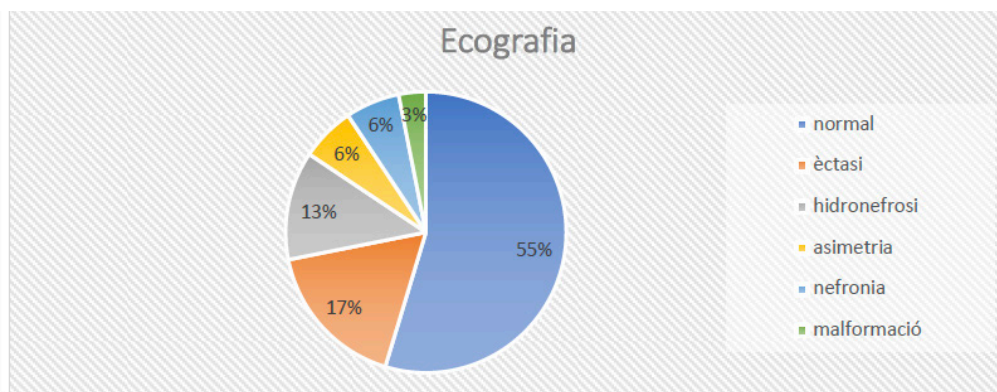


Figura 6: Resultats ecografia.

Cistografia

Es va realitzar cistografia en 27 pacients (46,6 %), detectant-se RVU en 9 pacients. El RVU va ser de baix grau en 2 pacients i moderat/alt grau en 7 (Figura 7).

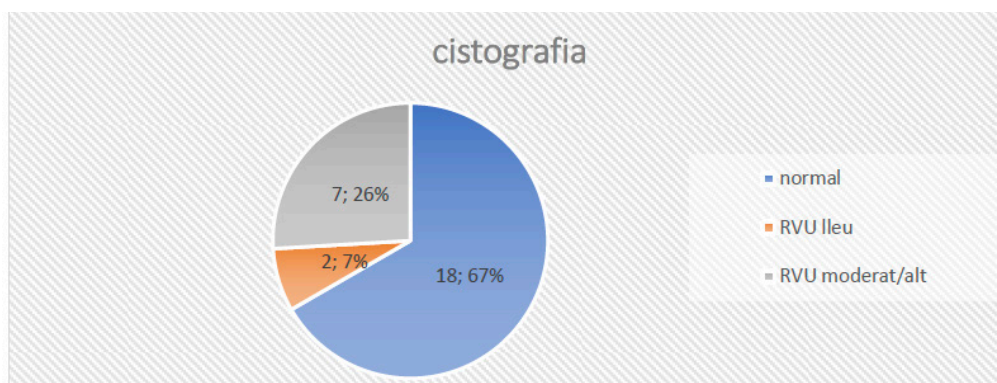


Figura 7: Resultats cistografia.

Gammagrafia renal amb DMSA i renograma isotòpic amb diurètic

Es va realitzar gammagrafia renal amb DMSA a 45 pacients i renograma isotòpic a 10 pacients (dels quals 8 també tenien DMSA). En total es va realitzar alguna gammagrafia renal en 47. Es va detectar DRP en 13 pacients (27,7 %): 5 pacients presentaven una cicatriu cortical, 2 pacients presentaven displàsia renal i cicatrius, 5 pacients cicatrius múltiples i 1 pacient displàsia renal (Figura 8).

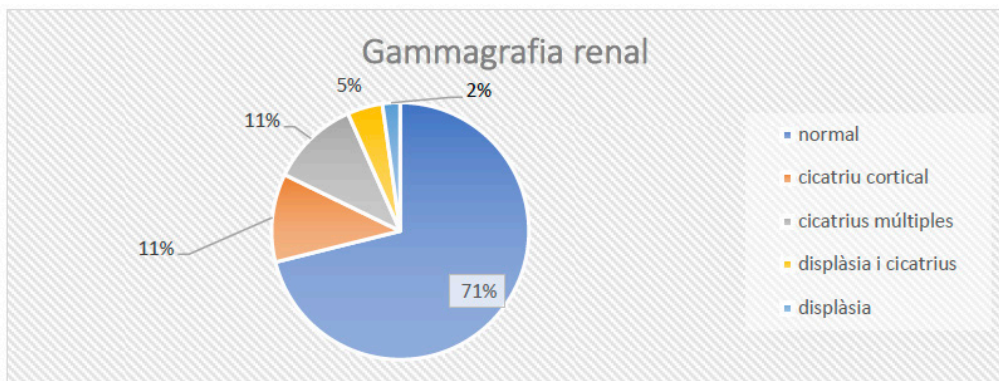


Figura 8: Resultats gammagrafia renal.

El renograma isotòpic amb diürètic es va realitzar en 10 pacients amb sospita d'obstrucció, detectant-se megaureter no obstructiu en 6 pacients, megaureter obstructiu en 1 i sent normal en 3 pacients. (Figura 9).

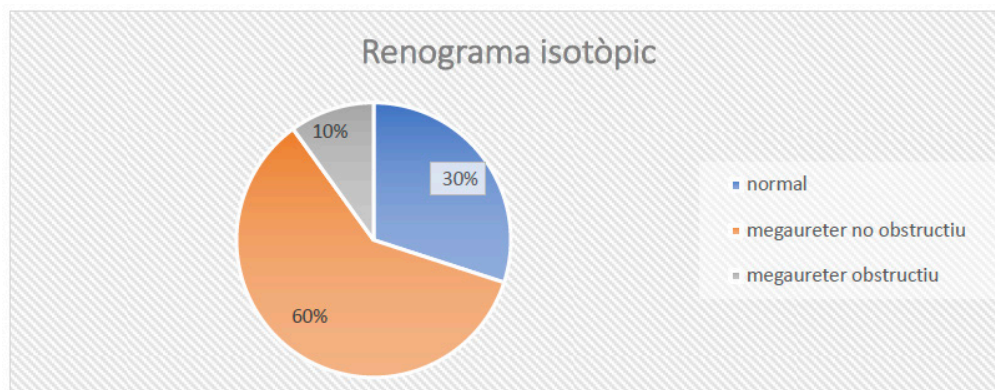


Figura 9: Resultats renograma isotòpic amb diurètic.

Ecografia en el seguiment

A tots els pacients en els que no es va realitzar gammagrafia renal (17) es va realitzar una o més ecografies en el seguiment, detectant-se en un d'ells una cicatriu cortical.

Intervenció quirúrgica

Cinc pacients van requerir intervenció quirúrgica per uropatia: tres casos es va fer una reimplantació ureteral i en dos casos intervenció antireflux endoscòpica.

Resultats globals de DRP

Analitzant conjuntament la gammagrafia i les ecografies en el seguiment, un total de 14 pacients van presentar DRP (21,9 %) (Figura 10 i 11).

13 pacients presentaven cicatrius corticals (6 pacients cicatriu focal única i 7 pacients cicatrius múltiples) i 4 pacients presentaven displàsia renal. Dels pacients amb displàsia 3 presenten a més a més cicatrius corticals.

De tots els pacients amb DRP, un 57,1 % presenten DRP significatiu (cicatrius múltiples i/o displàsia renal), el que suposa un 12,5 % de la cohort.

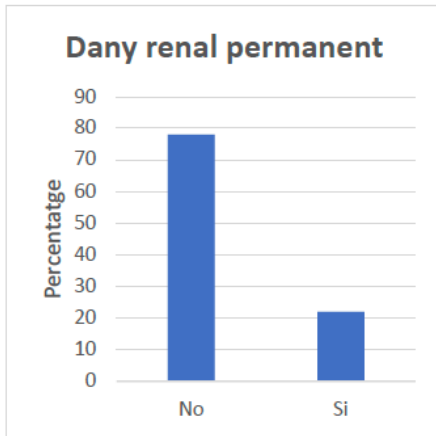


Figura 10: Dany renal permanent.

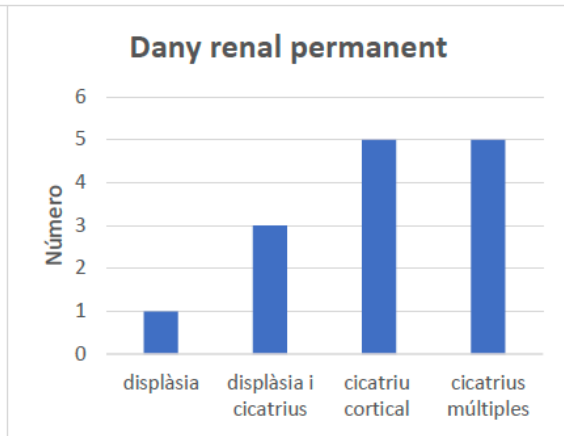


Figura 11: Tipus de dany renal permanent.

ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE PACIENTS AMB DRP I SENSE

Dels 64 pacients en 14 es van detectar DRP (21,9 %). La següent anàlisi comparativa avalua els pacients que desenvolupen DRP i els que no.

Característiques demogràfiques

Ni l'edat ni el sexe van influenciar significativament en el desenvolupament de DRP.

Sexe

Dels 64 pacients 26 eren nens i 38 nenes. El 21,1 % de les nenes van desenvolupar DRP i el 23,1 % dels nens ($p=0,847$; OD: 0,889; IC95 %: 0,268-2,952) (Figura 12).

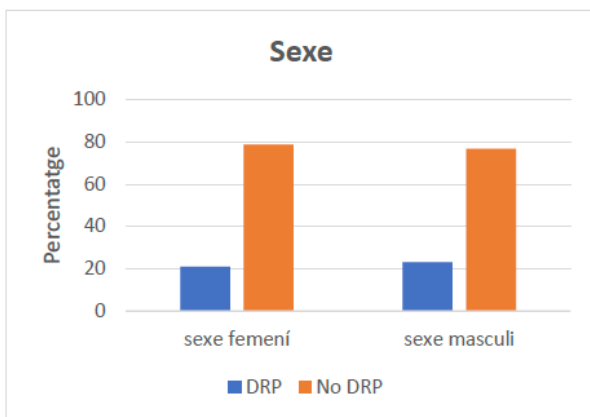


Figura 12: Anàlisi comparativa per sexe dels pacients amb DRP.

Edat

L'edat mitjana de pacients que van desenvolupar DRP va ser de 267 (180) dies i dels que no van desenvolupar va ser de 182 (162) dies, amb una $p=0,097$ (Figura 13).

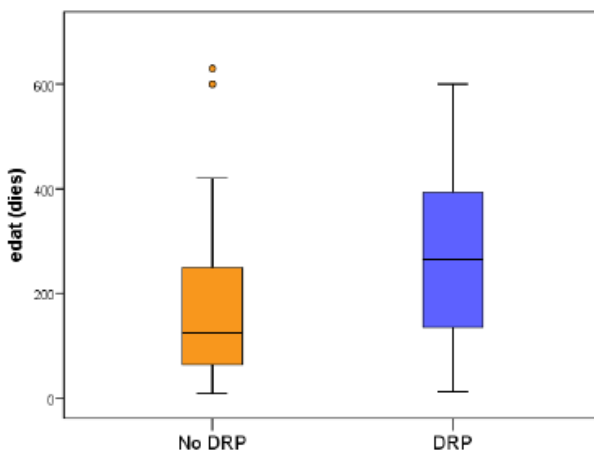


Figura 13: Anàlisi comparativa de l'edat dels pacients amb DRP.

Antecedents

Antecedents familiars

Es van analitzar les següents dades de la història clínica: antecedents familiars nefrourològics (infeccions de repetició, uropaties congènites, nefropaties, IR o HTA de causa renal), no trobant associació estadísticament significativa amb la presència de DRP.

Tres pacients presentaven antecedents familiars nefrourològics, desenvolupant un d'ells DRP; dels 61 pacients sense antecedents familiars, 13 van desenvolupar DRP ($p=0,530$; OD: 0,542; IC 95 %: 0,045-6,452).

Ecografia prenatal

L'alteració de la ecografia prenatal tampoc es va associar de forma significativa al desenvolupament de DRP. Set pacients van presentar alteracions ecogràfiques prenatales, i d'aquets dos van desenvolupar DRP (28,6 %). Dels 57 pacients amb ecografies prenatales normals, 12 (21,1 %) van desenvolupar DRP ($p=0,642$; OD: 1,5; IC95 %: 0,258-8,711)

Cap pacient amb èctasi pièlica va desenvolupar DRP. Els pacients que presentaven quist renal (1 pacient) o hidronefrosi (1 pacient) van desenvolupar DRP.

Infeccions urinàries prèvies

Només tres pacients tenien antecedents d'infecció urinària prèvia, i d'aquets dos van desenvolupar DRP; dels 61 que no tenien antecedents de infeccions prèvies, 12 van desenvolupar DRP ($p=0,118$; OD: 8,167; IC95 %: 0,682-97,723) (Taula 2, figura 14).

		DRP		P*	OR (IC95%)
		No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9%)		
Alteració ECO prenatals	No	45 (78,9)	12 (21,1)	0,530	1,500(0,258-8,711)
	Si	5 (71,4)	2 (28,6)		
Antecedents familiars	No	48 (78,7)	13 (21,3)	0,642	1,846(0,155-21,989)
	Si	2 (66,7)	31 (33,3)		
Antecedents IU prèvies	No	49 (80,3)	12 (19,7)	0,118	8,167(0,682-97,723)
	Si	2 (66,7)	1 (33,3)		

Taula 2: Anàlisi comparativa dels antecedents en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). IU: infeccions urinàries. Percentatge expressat en files. *Test de Fisher.

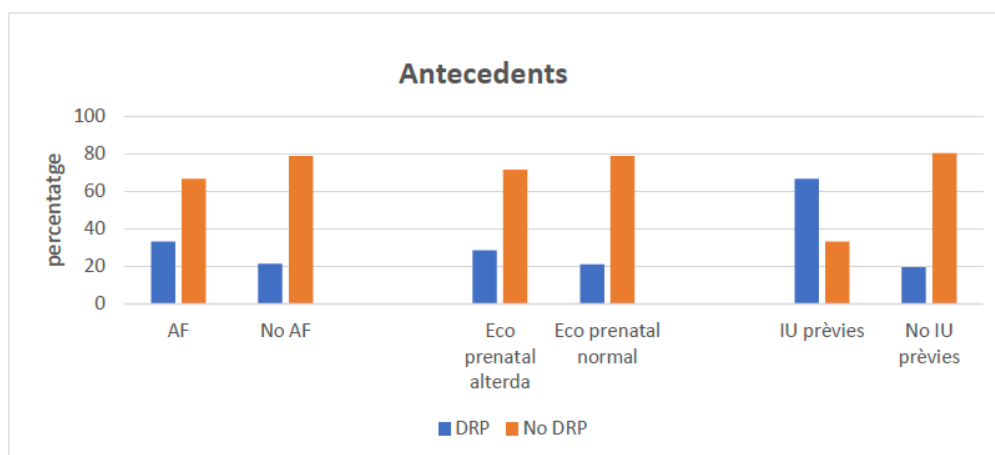


Figura 14: Anàlisi comparativa dels antecedents en pacients amb DRP. AF: antecedents familiars. IU: infeccions urinàries.

Simptomatologia

Cap símptoma (febres, irritabilitat, vòmits, rebuig de l'alimentació) es va associar significativament a la presència de DRP, tot i que tots els pacients que van desenvolupar DRP tenien febre ($p=0,568$; OD: 1,304; IC95 %: 1,134-1,500) (Taula 3, figura 15).

El grau de febre tampoc té significació estadística, sent la temperatura mitjana dels pacients que desenvolupen cicatrius 38,9°C (0,9) i la dels pacients que no desenvolupen 38,8 °C (0,9).

		DRP		P*	OR (IC95%)
		No N: 50 (78,2%)	Si N:14 (21,8%)		
Febre	No	4 (100)	0 (0,0)	0,568	1,304 (1,134-1,500)
	Si	46 (76,7)	14 (23,3)		
Irritabilitat	No	43 (76,8)	13 (23,2)	0,673	0,473 (0,053-4,202)
	Si	7 (87,5)	1 (12,5)		
Vòmits	No	46 (79,3)	12 (0,7)	0,604	1,917 (0,313-11,740)
	Si	4 (66,7)	2 (33,3)		
Rebuig alimentació	No	47 (77,0)	14 (23,0)	1,000	0,770 (0,672-0,884)
	Si	3 (100)	0 (0,0)		
Estancament ponderal	No	48 (77,4)	14 (22,6)	1,000	0,774 (0,677-0,886)
	Si	2 (100)	0 (0,0)		

Taula 3: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb DRP. Percentatge expressat en files. Valors expressats en n (%). *Test de Fisher.

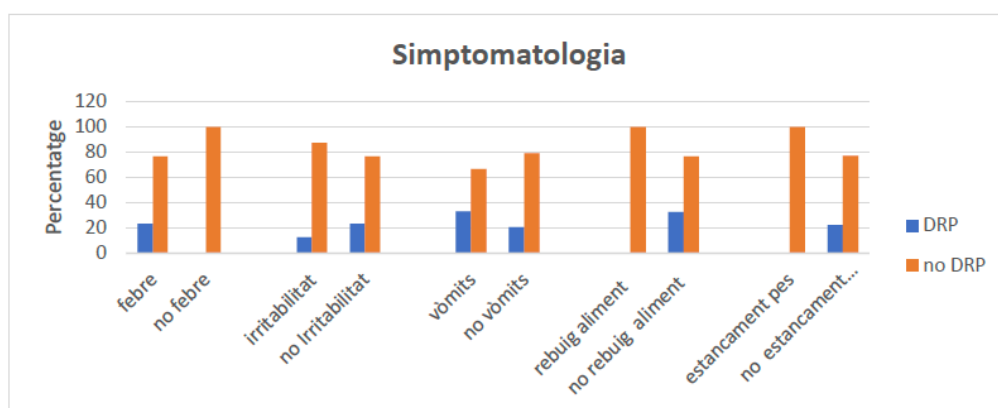


Figura 15: Anàlisi comparativa de la simptomatologia en pacients amb DRP.

Uroanàlisi

Ni la presència de leucòcits en mostra d'orina (una, dos o tres creus) ni de nitrïts es va associar de forma significativa al DRP (leucocitúria p=0,691 i nitritúria p=0,835; OR: 1,136; IC95 %: 0,344-3,755) (Taula 4, figura 16).

		DRP		p	OR (IC95%)
		No N: 50 (78,2%)	Si N:14 (21,8%)		
Leucocitúria	No	1 (100)	0 (0,0)	0,691*	NA
	1+	1(100)	0 (0,0)		
	2 +	12 (85,7)	2 (14,3)		
	3 +	36 (75)	12(25)		
Nitritúria	No	23 (79,3)	6 (20,7)	0,835	1,136 (0,344- 3,755)
	Si	27 (77,1)	8 (22,9)		

Taula 4: Anàlisi comparativa dels resultats de l'uroanàlisi en pacients amb DRP. Percentatge expressat en files. Valors expressats en n (%). * Test exacte. NA: no aplica.

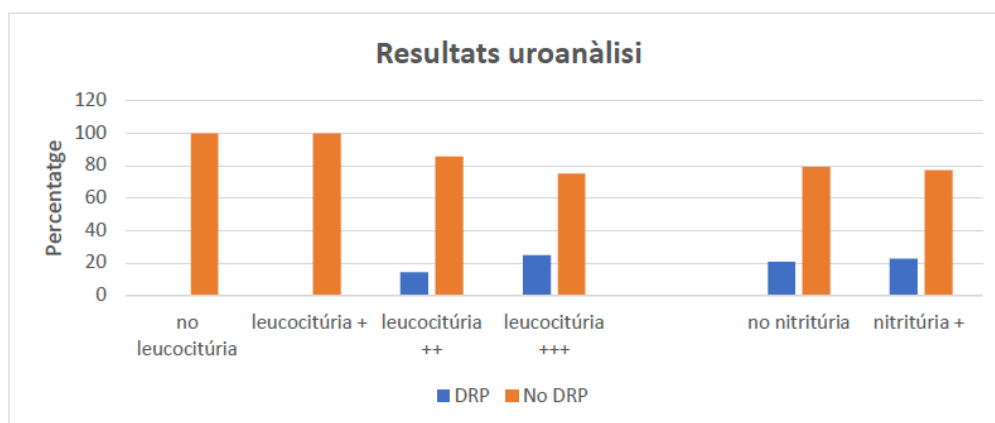


Figura 16: Anàlisi comparativa dels resultats de l'uroanàlisi en pacients amb DRP.

Resultats microbiològics

Urinocultiu

No es van trobar diferències significatives en quan al microorganisme causant de la pielonefritis.

Cap pacient d'aquesta cohort amb infecció per *E. faecalis* i amb infecció per més d'un microorganisme va desenvolupar DRP (Taula 5, figura 17).

	DRP		P*
	No N:50 (78,2)	Si N: 14 (21,8)	
<i>Escherichia coli</i>	39 (78)	11 (22)	0,443
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (100)	0 (0,0)	
<i>Enterobacter Cloacae</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0)	1 (100)	
<i>Enterococ faecalis</i>	1 (100)	0 (0,0)	
Dos microorganismes	4 (100)	0 (0,0)	

Taula 5: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP. Percentatge expressat en files. Valors expressats en n (%). *Test exacte.

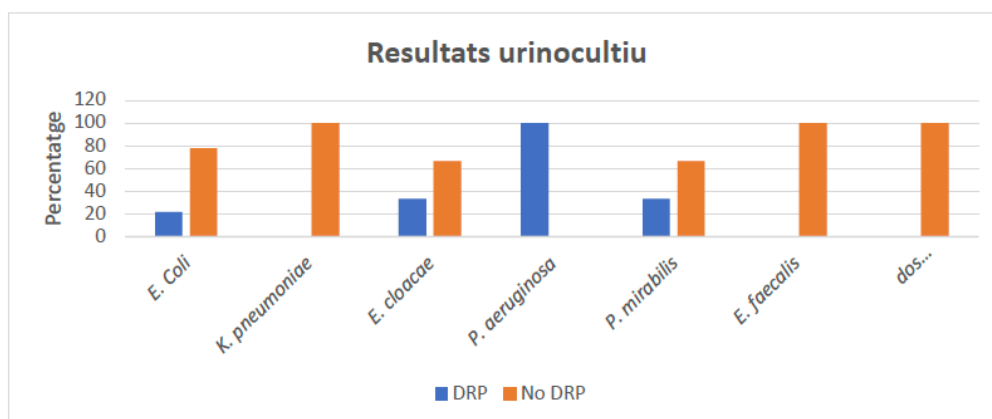


Figura 17: Anàlisi comparativa dels resultats de l'urinocultiu en pacients amb DRP.

Hemocultiu

No es van trobar diferències significatives en el desenvolupament de DRP segons la positivitat o negativitat de l' hemocultiu ($p=1,000$; OR: 1,179; IC95 %: 0,113-12,311) (Taula 6).

	DRP		p	OR (IC95%)
	No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9)		
Hemocultiu negatiu	46 (78)	13 (22)	1,000	1,179 (0,113- 12,311)
Hemocultiu positiu	3 (75)	1 (25)		

Taula 6: Anàlisi comparativa dels resultat de l'hemocultiu en pacients amb DRP. Percentatge expressat en files. Valors expressats en n (%). Test de Fisher.

Antibiograma

Sis pacients van presentar infecció per microorganisme resistent al tractament empíric, per tant van rebre inicialment un tractament no adequat. D'aquets, un va desenvolupar DRP, sense ser estadísticament significatiu respecte als que van rebre tractament empíric adequat ($p=1,000$; OR: 0,692; IC95 %: 0,074-6,464) (Taula 7).

	DRP		P	OR (IC95%)
	No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9)		
Microorganisme sensible al tractament empíric	45 (77,6)	13 (22,4)	1,000	0,692 (0,074-6,464)
Microorganisme resistent al tractament empíric	5 (83,3)	1 (16,7)		

Taula 7: Anàlisi comparativa de la resistència al tractament antibiòtic empíric en pacients amb DRP. Percentatge expressat en files. Valors expressats en n (%). Test de Fisher.

Resultats analítics

Anàlisi hematològics i bioquímics

Es van analitzar les següents variables: leucòcits en sang en cel/mm³ i PCR en mg/L. No es van trobar associacions significatives entre la elevació de leucòcits i la PCR i el DRP.

La mitjana de leucòcits en pacients que no van desenvolupar DRP va ser de 17.565 (7.609) i en els que si van desenvolupar va ser de 18.300 (6.520) amb una p=0,752.

La mitjana de PCR en pacients que no van desenvolupar DRP va ser de 70,44 (57,32) i en els que si van desenvolupar va ser de 106,11 (77,10) amb una p=0,063.

Citometria de flux

Es va analitzar la leucocitúria amb citometria de flux (leucòcits/μL), no trobant-se associació significativa amb el desenvolupament de DRP, sent la mitjana en pacients que no desenvolupen DRP de 824 (1.007) leucòcits/μL i en els que si desenvolupen DRP de 1.526 (1.857) amb una p=0,097 (Taula 8, figura 18).

	DRP		P*
	No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9)	
Leucòcits (cel/mm³)	17.565 (7.609)	18.300 (6.520)	0,752
PCR (mg/L)	70,44 (57,32)	106,11 (77,1)	0,063
Leucocitúria (leucòcits/μL)	824 (1.007)	1.526 (1.857)	0,097

Taula 8: Anàlisi comparativa dels paràmetres analítics en pacients amb DRP. Els valors estan expressats en mitjana (DE). Percentatge expressat en files. Prova t test.

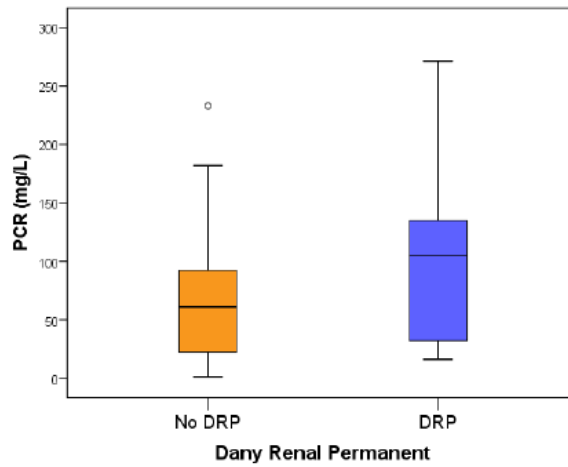


Figura 18: Anàlisi comparativa dels resultats de la PCR en pacients amb DRP.

Tractament i evolució clínica

Tractament empíric i dirigit

No es va trobar associació significativa entre el tractament empíric ni el tractament dirigit emprat i el desenvolupament de DRP amb $p=0,757$ i $p=0,857$ respectivament (Taula 9 i figures 19 i 20).

		Total	DRP		p
			No N: 50(78,2%)	Si N:14(21,9%)	
Empíric	Ampicil·lina + aminoglicòsid ⁽¹⁾⁽²⁾	16 (25)	13 (81,3)	3 (18,8)	0,757
	Aminoglicòsid ⁽²⁾	8 (12,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	
	Cefotaxima ⁽²⁾	2 (3,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	
	Cefixima ⁽³⁾	28 (43,8)	22 (78,6)	6 (21,4)	
	Amoxicil·lina-clavulànic ⁽³⁾	9 (14,1)	8 (88,9)	1 (11,1)	
	Cefuroxima ⁽³⁾	1 (1,6)	1 (100)	0 (0,0)	
Dirigit	Cefixima ⁽³⁾	22 (37,3)	17 (77,3)	5 (22,7)	0,857
	Cefadroxil ⁽³⁾	4 (6,8)	3 (75,0)	1 (25,0)	
	Cotrimoxazole ⁽³⁾	22 (37,3)	16 (72,7)	6 (27,3)	
	Amoxicil·lina ⁽³⁾	1 (1,7)	1 (100)	0 (0,0)	
	Amoxicil·lina-clavulànic ⁽³⁾	4 (6,8)	4 (100)	0 (0,0)	
	Ciprofloxacina ⁽³⁾	1 (1,7)	1 (100)	0 (0,0)	
	Aminoglicòsid ⁽⁴⁾⁽⁵⁾	5 (8,5)	3 (60,0)	2 (40,0)	

Taula 9: Anàlisi comparativa del tractament empíric i dirigit en pacients amb DRP. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en files. (1) 5 pacients van rebre ampicil·lina i gentamicina i 11 pacients ampicil·lina i amikacina. (2) Administració endovenosa. (3) Administració oral. (4) Administració parenteral intramuscular. (5) 3 pacients van rebre gentamicina i 2 amikacina. Test exacte.

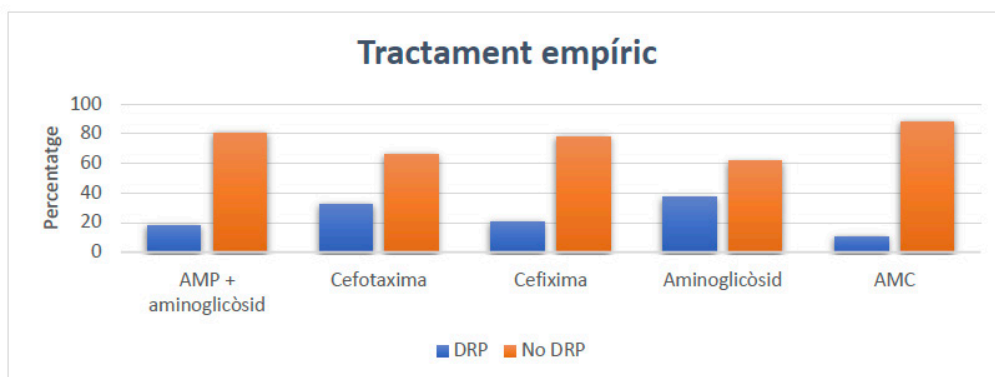


Figura 19: Anàlisi comparativa del tractament empíric en pacients amb DRP. AMP: ampicil·lina. AMC: amoxicil·lina-clavulànic.

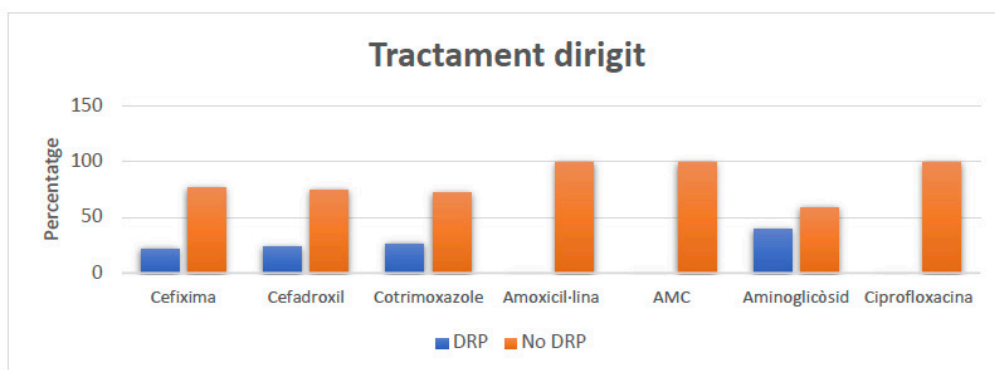


Figura 20: Anàlisi comparativa del tractament dirigit en pacients amb DRP. AMC: amoxicil·lina clavulànic.

Durada del tractament i evolució clínica

No es van trobar diferències significatives segons la durada del tractament, sent la mitjana de dies de tractament en els pacients que van desenvolupar DRP 10,9 (2,8) dies i la durada de tractament dels que no van desenvolupar 10,3 (2,6) dies amb una $p=0,456$.

Tampoc es va trobar diferències respecte a la evolució de la clínica un cop iniciat el tractament antibiòtic, sent la mitjana de durada de la simptomatologia de 1,6 (0,8) dies en els pacients que no desenvolupen DRP i 2,1 (1,9) dies en els que si, amb una $p=0,130$ (Taula 10).

	DRP		p
	No N: 50 (78,2%)	Si N: 14 (21,9%)	
Durada de tractament (dies)	10,3 (2,6)	10,9 (2,8)	0,456
Durada de símptomes (dies)	1,6 (0,8)	2,1 (1,9)	0,130

Taula 10: Anàlisi comparativa segons durada de tractament i durada de simptomatologia. Els valors estan expressats en mitjana (DE). Percentatge expressat en files. Prova T test.

Proves d'imatge

Ecografia renovesical

Tot i que els pacients que presentaven alguna alteració ecogràfica van desenvolupar amb més freqüència DRP (24,1 % respecte al 20 % dels pacients sense alteració a la ecografia) la diferència no és significativa ($p=0,690$; OR: 1,273; IC 95 %: 0,388-4,172).

Les alteracions ecogràfiques trobades van ser: en 11 casos èctasi pièlica, en 8 hidronefrosi, en 4 asimetria renal, 4 nefronia i 2 malformacions d'altre tipus, sense trobar-se associació significativa amb pacients amb DRP, amb una $p=0,334$. Malgrat això, les alteracions que es van observar amb més freqüència en pacients amb DRP van ser la hidronefrosi (50 % de DRP) i l'asimetria renal (25 %) (Taula 11, figura 21 i 22).

Cistografia

Per protocol vigent la cistografia no es realitzava de forma sistemàtica, sinó només en casos d'ecografia suggestiva de RVU o infeccions de repetició. Es va realitzar cistografia a 27 pacients (46,6 %).

El fet de realitzar la cistografia no es va associar de forma significativa a major risc de DRP respecte als pacients que no es feia, però sí que mostra una tendència (33,3 % i 12,9 % respectivament), amb una $p=0,063$ (OR: 3,375; IC95 %: 0,901-12,636).

En els pacients en els que es va realitzar cistografia es va evidenciar RVU en 9 pacients (33,3 %). Els pacients amb RVU tenen risc significativament

superior a presentar DRP que els que no en tenen (66,7 % respecte al 16,7 %) amb una $p=0,026$ (OR: 10,0; IC95 %: 1,558-64,198) (Taula 11, figura 23).

Respecte a la intensitat del RVU, 2 pacients presentaven RVU lleu i 7 RVU moderat/greu. Els 2 pacients amb RVU lleu i 4 dels 7 amb RVU moderat/greu van desenvolupar DRP.

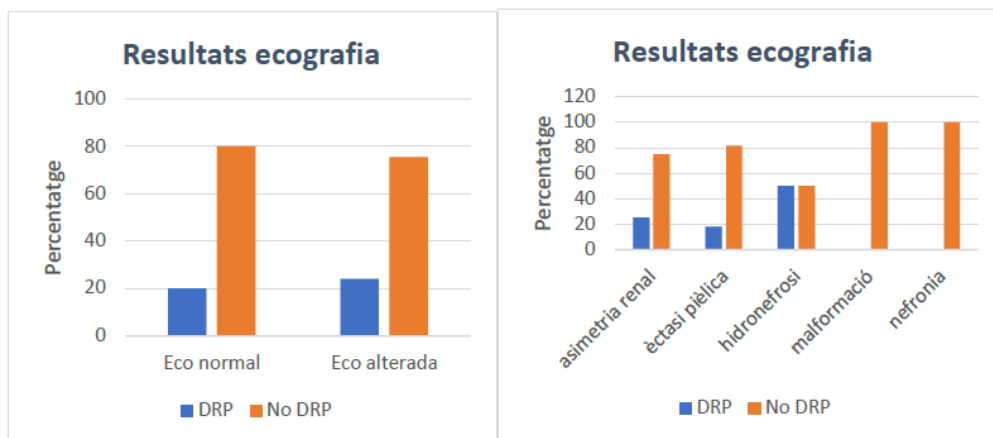


Figura 21 i 22 : Anàlisi comparativa del resultat de l'ecografia.

		Total*	DRP		p	OR (IC95%)
			No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9)		
Ecografia	Normal	35 (54,7)	28 (80,0)	7 (20)	0,690	1,273 (0,388-4,172)
	Alterada	29 (45,3)	22 (75,9)	7 (24,1)		
Alteracions ecogràfiques						
	<i>Asimetria renal</i>	4 (6,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,334**	NA
	<i>Èctasi pièlica</i>	11 (17,2)	9 (81,8)	2 (18,2)		
	<i>Hidronefrosi</i>	8 (12,5)	4 (50,0)	4 (50,0)		
	<i>Nefronia</i>	4 (13,8)	4 (100)	0 (0,0)		
	<i>Altres malformacions</i>	2 (3,1)	2(100)	0 (0,0)		
Altres estudis						
Cistografia realitzada	No	31 (53,4)	27 (87,1)	4 (12,9)	0,063	3,375 (0,901-2,636)
	Si	27 (46,6)	18 (66,7)	9 (33,3)		
RVU	No	18 (66,7)	15 (83,3)	3 (16,7)	0,026 [‡]	10,0 (1,558-64.198)
	Si	9 (33,3)	3 (33,3)	6 (66,6)		

Taula 11: Anàlisi comparativa de les proves d'imatge. *Percentatge expressat en columnes, resta expressat en files. ** Test exacte. [‡] Test de Fisher. NA: no aplica.

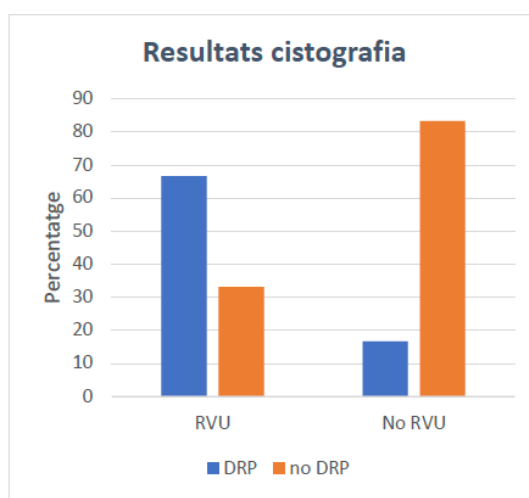


Figura 23: Anàlisi comparativa dels resultats de la cistografia (p=0,026).

Valoració DRP

Es va realitzar gammagrafia renal amb DMSA a 45 pacients, i renograma isotòpic en 10. En els pacients en els que no es va realitzar gammagrafia es va realitzar ecografia en el seguiment. **En total es va detectar DRP (amb alguna de les exploracions) en 14 pacients (21,9 %).**

Quatre pacients presentaven displàsia renal i 13 pacients presentaven cicatrius. Aquestes van se focals en 6 casos i múltiples en 7.

Els pacients que presentaven displàsia tenien més risc de presentar cicatrius que els pacients sense displàsia (75 % respecte al 16,7 %) amb una $p=0,024$ (OD: 15,00; IC95 %: 1,412-159,313) (Figura 24).

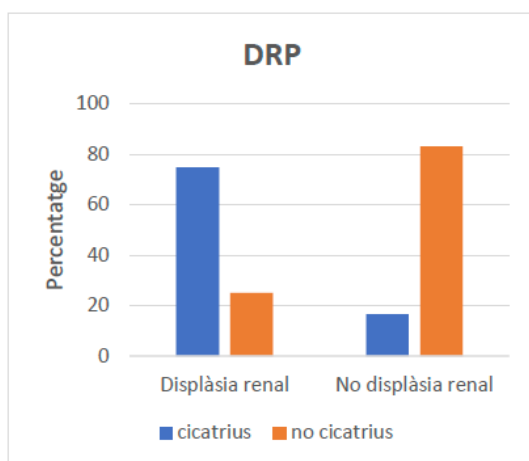


Figura 24: Anàlisi comparativa segons la presència de displàsia renal.

Valoració global de factors de risc de cicatrizació renal

Aquesta cohort 2B és el grup de pacients que tenien algun factor de risc: infeccions múltiples (prèvies al seguiment o posteriors), infecció causada per microorganisme inusual, ecografia prenatal alterada, ecografia postinfecció alterada, tractament incorrecte o evolució desfavorable.

Cap d'aquets factors de risc de forma aïllada en aquesta cohort arriba a tenir significació estadística en el desenvolupament de DRP (Figura 25).

El que si presenta associació significativa és la presència de RVU i el DRP, i la displàsia renal i el desenvolupament de cicatrius renals.

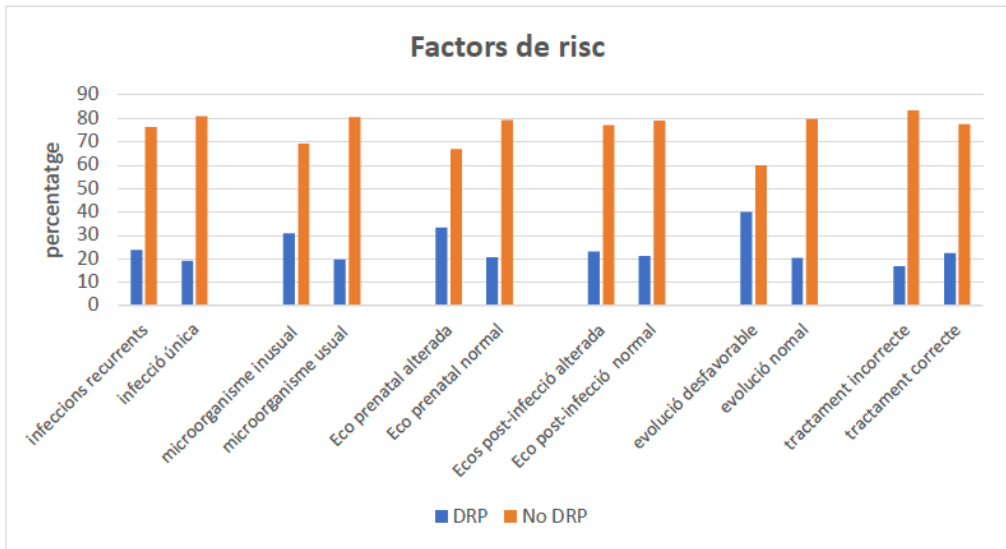


Figura 25: Anàlisi comparativa dels diferents factors de risc.

		Total	DRP		p	OR (IC95%)
			No N: 50 (78,2)	Si N: 14 (21,9)		
Infeccions recurrents	No	26 (38,7)	21 (79,2)	5 (20,8)	0,672	1,303 (0,381-4,455)
	Si	38 (61,3)	29 (78,9)	9 (21,1)		
Microorganisme inusual ⁽¹⁾	No	55 (88,7)	46 (86,6)	9 (16,4)	0,438*	2,100 (0,526-8,383)
	Si	7 (11,3)	3 (42,9)	4 (57,1)		
Eco prenatal alterada	No	56 (90,3)	45 (80,4)	11 (19,6)	0,604*	1,917 (0,313-1,740)
	Si	6 (9,7)	4 (66,7)	2 (33,3)		
Eco posterior a la infecció alterada	No	36 (58,1)	29 (80,6)	7 (19,4)	0,847	1,125 (0,339-3,736)
	Si	26 (41,9)	20 (76,9)	6 (23,1)		
Evolució desfavorable	No	57 (91,9)	48 (80,7)	11 (19,3)	0,299*	2,611 (0,391-7,426)
	Si	5 (8,1)	3 (60)	2 (40)		
Tractament incorrecte	No	58 (90,3)	44 (78,6)	12 (21,4)	1,000*	0,692 (0,074-6,464)
	Si	6 (9,7)	5 (83,3)	1 (16,7)		

Taula 12: Anàlisi comparatiu diferents factors de risc. Valors expressats en n(%). Percentatge expressat en files. *prova exacte de Fisher.¹ s' ha considerat germen diferent a *E coli*.

Nombre de factors de risc i DRP

El nombre de factors de risc s'associa amb el DRP. 39 pacients presentaven un factor de risc, 21 pacients presentaven dos i 4 pacients presentaven tres. Tot i que la diferència no és significativa, s'observa una tendència a major prevalença de DRP si existeixen més factors de risc. ($p=0,186$) (Taula 12, figura 26).

		Total*	DRP		p
			No N: 50 (78,2)	SI N: 14 (21,9)	
Nombre de factores de risc	1	39 (60,9)	53 (85,5)	9 (14,4)	p=0,186
	2	21 (32,8)	10 (60,7)	5 (33,3)	
	3	4 (6,3)	1(25)	3 (75)	

Taula 13: Anàlisi comparativa del nombre de factors de risc en pacients amb DRP. Valors expressats en n(%). *Percentatge expressat en columnes, la resta expressat en files.

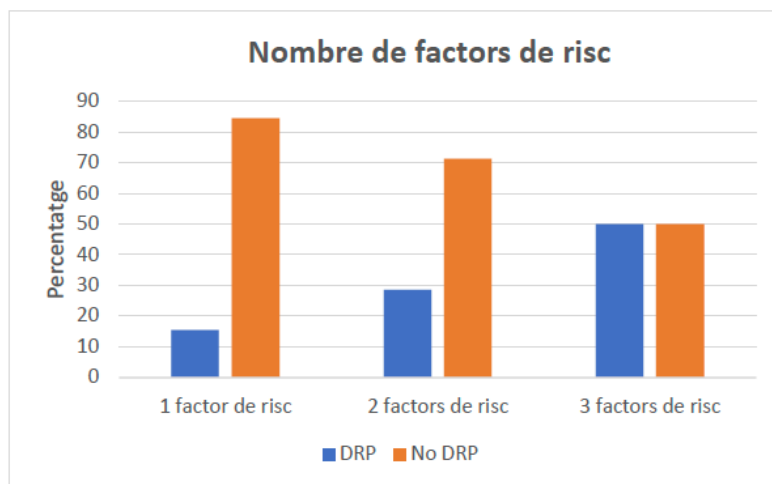


Figura 26: Anàlisi comparativa del nombre de factors de risc en pacients amb DRP.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

DISCUSSIÓ

COHORT 1

La cohort 1 inclou 302 pacients sans que van presentar PNA entre gener del 2005 i desembre del 2009. Donat que es van excloure pacients amb diagnòstic prenatal o postnatal de uropaties, només el 1,7 % tenien alteració de la ecografia prenatal i en tots ells l'alteració va ser lleu (èctasi pièlica). El 47,4 % eren nens i el 52,6 % nenes, amb una edat mitjana de 6 mesos (5,5). El símptoma principal va ser la febre, que presentaven el 89,4 % dels pacients i el microorganisme causant de la pielonefritis va ser E. coli en el 87,9 % dels pacients.

Segons el protocol vigent durant aquells anys, es va realitzar a tots els pacients una gammagrafia renal amb DMSA als 6 mesos de la infecció ja que és la prova més sensible per determinar afectació renal,^{24,49} i cistografia als menors de 1 any i als pacients entre 1 i 2 anys que presentaven alteració de la ecografia o de la gammagrafia.

En el 17,5 % de la mostra es va detectar RVU.

El 8,7 % dels pacients es va detectar dany renal permanent, evidenciant-se uns factors de risc clars:

- Sexe masculí.
- Infeccions múltiples.
- Microorganisme inusual.
- Alteració de la ecografia postinfecció.
- Tractament empíric inadequat.
- RVU.

Els pacients que van rebre tractament empíric amb cefalosporines parenterals (cefotaxima sola o amb ampicil·lina) en lloc de aminoglicòsids, van presentar major incidència de DRP.

Comparació dades de la cohort amb les descrites prèviament a la literatura

Incidència de RVU

Es va realitzar cistografia a 172 pacients (56,9 %), dels quals 28,9 % tenien RVU (17,5 % de la mostra total). Les dades de la cohort son semblats a les descrites a la literatura. La incidència de RVU en pacients que han presentat una infecció urinària varia en diferents estudis entre 12,8 %⁵⁰ i 39 %, ¹⁹ tot i que la més acceptada és 25 %.¹⁵

Incidència de DRP

A la cohort es detecta DRP en 25 pacients (8,7 %), dels quals en 14 es detecten cicatrius renals, en 5 displàsia renal i en 6 les dues lesions.

Donat que les lesions congènites i les adquirides no sempre poden diferenciar-se i que en la majoria d'articles no ho diferencien, a la nostra cohort s'ha considerat conjuntament els dos tipus de lesions, parlant de lesions renals permanents.^{24,38}

La prevalença de lesions renals després de una PNA varia àmpliament a la literatura. La incidència detectada a la cohort és similar a la descrita en estudis realitzats durant aquells anys, i bastant menor a la d'estudis previs que reporten incidències entre el 20 % i el 40 %. Aquesta diferència de prevalença segons l'any de publicació va ser descrita per Shaik el al. en un metaanàlisi revisant 33 estudis, on troba una una prevalença molt heterogènia amb grans diferències segons l'any de publicació, sent clarament inferior la prevalença en els estudis més posteriors.¹⁵ Aquesta disminució de la incidència respecte a sèries més antigues, pot ser deguda a la millora i generalització de les ecografies prenatales, que comporten un diagnòstic molt precoç de les malformacions de la via urinària, i també a un diagnòstic i tractaments més precoces de les IU en infants. En aquesta metanàlisi ja s'apunta que hi ha alguns dels estudis que diferencien entre lesions preexistents o displàsia i

lesions cicatricials degudes a la infecció, tot i que al ser difícil de diferenciar si no es disposa de imatges prèvies a la infecció, sovint les lesions es consideren postinfeccioses.

Hoberman a l'any 2003 comunica un 9,5 % cicatrius en estudi fent DMSA als 6 mesos de la infecció,¹⁹ taxa bastant més baixa que la publicades prèviament per ell mateix de 44 % al 1997,⁵¹ 37 % per Jakobsson al 1994,⁵² 25 % per Rushton⁵³ o 38 % per Stoklan.¹⁷

Més recentment, Keren informa d'una prevalença de lesions renals de 5,6 % de pacients sense RVU i 10 % de pacients amb RVU als dos anys de la infecció.⁵

En la cohort del nostre estudi els resultats coincideixen més amb els resultats obtinguts en aquets estudis més recents.

Factors de risc de dany renal permanent

La presència de DRP a la cohort es va associar de forma significativa al sexe masculí, a infeccions produïdes per bacteris diferents de *E. coli*, a la resistència al tractament empíric inicial, a l'alteració de la eco realitzada després de la infecció, al reflux vesiculoureteral i a presentar infeccions múltiples. Tots ells coneguts factors de risc de DRP.

La presència de cicatrius renals s'associa de forma significativa a la presència de displàsia renal, també descrit prèviament.^{24,38}

Múltiples estudis han avaluat els possibles factors de risc per presentar DRP:

Shaikh en una revisió de nou estudis que inclouen a 1280 pacients identifica diferents variables que poden predir la cicatrització renal després de una infecció urinària i conclou que les alteracions ecogràfiques o la combinació de febre superior a 39°C i microorganisme diferent a *E. coli* tenen alt risc de desenvolupar cicatrius renals.⁵⁴

Kosmeri analitza diferents factors de risc com la recurrència de infeccions, la durada de la febre, la presència de RVU, elevació de reactants de fase aguda i conclou que la recurrència de les infeccions i el RVU son els únics factors de risc independents.⁵⁵

Similars resultats publica Rodriguez Azor en un estudi en 125 pacients de menys de 6 mesos ingressats amb PNA: realitza DMSA als 6 mesos de la infecció als pacients que han presentat alteració ecogràfica, microorganisme diferent a *E. coli* o febre durant més de 48 hores després d'iniciar el tractament i troba un 44 % de incidència de DRP. Les cicatrius s'associen a les recurrències i al RVU i no amb la bacteriologia o els reactants de fase aguda.⁵⁰

Reflux vesiculoureteral

A la literatura el principal factor de risc per presentar DRP és el RVU.^{5,19} Cal remarcar que la nostra cohort son nens i nenes sans, amb diagnòstic de primer episodi de PNA, i s'han descartat pacients amb uropatia coneguda. Això implica que els RVU d'alt grau majoritàriament estan detectats prenatalment i no estan inclosos en aquesta cohort. Tot i així a la cohort es detecta RVU en un 17,5 % dels pacients, dels que la meitat tenien RVU de grau moderat o alt. La incidència de DRP en pacients amb RVU és major que en pacients sense RVU: 22 % respecte al 9,8 %, diferència estadísticament significativa.

Microorganisme inusual

Hem considerat com inusual els microorganismes diferents a *E. Coli*. Els pacients amb microorganisme diferent a *E. coli* tenen incidència de DRP del 27,8% respecte al 6% de pacients amb infecció per *E. coli*.

Els microorganismes que s'associen a més alta incidència de DRP son: *E. Faecalis* (60 % DRP), *K. pneumoniae* (33 % DRP) i la presència de més de un microorganisme (25 % DRP).

A l'aplicar la regressió logística la significança d'aquest factor de risc desapareix, el que podria estar indicant que els pacients que tenen infecció per aquests microorganismes, tenen més freqüentment anomalies de la via urinària que impliquen major risc de DRP, i no que aquets microorganismes tinguin major capacitat de produir DRP.

Infecions múltiples

La importància d'aquest factor de risc és tal que inclús s'ha elaborat una predicció del risc de dany renal segons el número de recurrències de la infecció³⁵ (Figura 1).

A la nostra cohort els pacients que han presentat infeccions recurrents tenen incidència de DRP del 26,9 %, significativament superior als pacients amb una única infecció (6,9 %, $p=0,003$). Cal remarcar que dels 26 pacients amb infeccions recurrents, 14 presentaven RVU, i només un pacient amb infeccions recurrents sense RVU va presentar DRP.

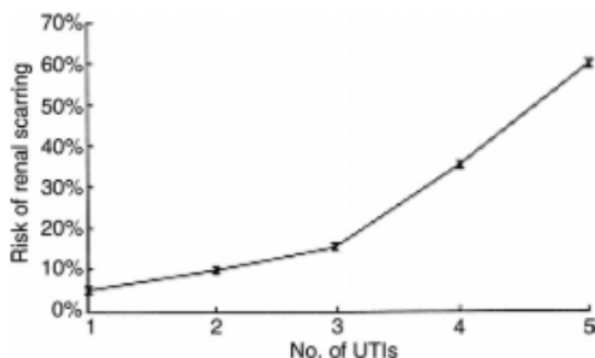


Figura 1: Incidència de DRP segons número de IU (de Roberts et al. Pediatrics 2011;8(3):595-610).

Elevació de reactants de fase aguda

En quan als reactants de fase aguda (leucocitosis, elevació de PCR o PCT), només la elevació de la PCR es va associar de forma significativa amb la presència de DRP (amb una $p=0,022$).

La elevació de la PCT no va mostrar major incidència de DRP (figura 2). Aquets resultats contrasten amb els resultats de una cohort pròpia anterior, en la que es van analitzar les dades de 72 pacients amb IU, dels quals 45 tenien PNA⁵⁶. En aquest estudi la PCT presentava una relació significativa ($P<0,001$) amb la presència de lesions renals en pacients amb PNA: la PCT amb un punt de tall de 1 ng/mL, tenia una sensibilitat i especificitat per distingir les PNA amb i sense DRP del 92,3 % i 61,9 % respectivament (Figura 3). En canvi la PCR tot i que mostrava diferències significatives ($p=0,026$) entre pacients amb DRP i sense, no mostrava més sensibilitat que la febre aïllada per detectar pacients amb DRP. En aquest mateix estudi s'avaluava també el recompte de leucòcits i no va mostrar diferències estadísticament significatives en pacients amb DRP i sense.

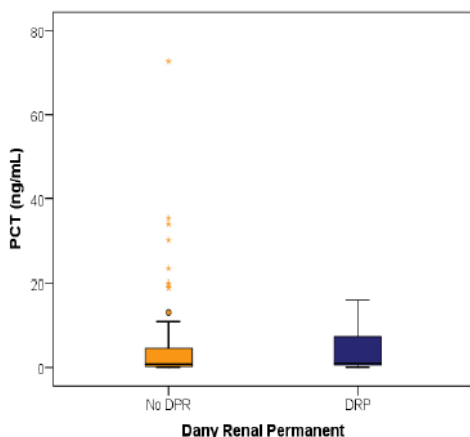


Figura 2: Anàlisi comparativa del resultat de la PCT en pacients amb DRP.

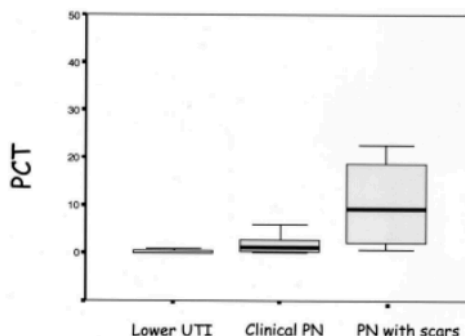


FIG. 3. Procalcitonin concentrations (median, range, 5 to 95 percentiles) at the time of admission in clinically diagnosed lower urinary tract infection (*Lower UTI*), clinically diagnosed acute pyelonephritis without scars (*Clinical PN*) and pyelonephritis with scars on DMSA gammagraphy (*PN with scars*).

Figura 3: Anàlisi comparativa resultat de la PCT (Prat, C. et al, *Pediatric Infectious Dis J.* 2003;22:438).

Leucocitúria

Una dada rellevant de la nostra cohort és la major incidència de DRP en els pacients que no presenten leucocitúria: tot i que la diferència no és estadísticament significativa, probablement per el baix número de pacients sense leucocitúria, un 16,7% dels pacients sense leucocitúria presenten DRP respecte al 8,5 % dels pacients amb leucocitúria. Dels 6 pacients sense leucocitúria (només s'ha considerat com a possible PNA si presentaven clínica compatible no explicada per altres causes), la meitat tenien infecció causada per microorganisme diferent a *E. coli* (un tenia *P. mirabilis* i dos tenien *E. faecalis*). Aquesta dada, ja descrita prèviament per Shaikh et al.⁵⁷ que comprova com pacients amb *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp* o *P. Aeruginosa* són menys propensos a presentar leucocitúria. Aquesta pot ser la causa de la major incidència de DRP en pacients sense leucocitúria, ja que tenen més probabilitats de tenir una PNA causada per un microorganisme diferent de *E. coli* i té especial importància perquè l'absència de leucocitúria sol comportar un retard en el diagnòstic i per tant en l'inici del tractament adequat.

Tractament

A la cohort s'ha detectat major prevalença de DRP en pacients en els que s'ha administrat tractament empíric amb cefalosporina parenteral (cefotaxima), tot i que probablement la diferència és deguda a la selecció de pacients que reben aquest tractament més que al tractament en si mateix: els pacients amb sospita clínica de sèpsia sense origen clarament urinari reben aquest tractament i per tant són pacients clínicament més greus i molts d'ells sense leucocitúria. En canvi els pacients que reben cefixima, cefalosporina equivalent oral, no tenen més risc de presentar DRP, i aquest és el tractament d'elecció en pacients que no requereixen tractament parenteral, per tant més lleus clínicament.

No hi ha diferències entre el tractament dirigit, la durada del tractament i la durada dels símptomes un cop iniciat el tractament.

La resistència al tractament empíric si que s'ha associat a major risc i això pot tenir especial rellevància i obliga a revisar contínuament els patrons de resistència locals per triar el tractament empíric més adient.

Displàsia, cicatrius i progressió del DRP

Dins de les diferents causes de DRP, la displàsia (probablement congènita) i les cicatrius (probablement adquirides, secundàries a la infecció), estan íntimament relacionades i difícils de diferenciar si no es disposen de estudis d'imatge previs a la infecció. A la nostra sèrie hem detectat un major risc de presentar cicatrius en els pacients que presenten displàsia renal: el 54,4 % dels pacients amb displàsia presenten també cicatrius i pacients sense displàsia només el 5,1 % presenten cicatrius ($p < 0,001$). Aquesta diferència indica que el DRP pot ser progressiu en pacients amb malformacions de la via urinària, que ja tenen dany renal prenatal i les infeccions repetides poden agreujar aquest dany. Això també ha estat descrit per Swerksson et al, que troba que una cinquena part dels pacients amb DRP aquest progressa amb el temps, i els pacients que tenen major risc de progressió són els que tenen RVU grau III o IV i PNA recurrents.³⁵

Altres factors de risc

La febre és un altre factor de risc conegut relacionat amb el desenvolupament de DRP, tot i que a la nostra cohort ni la presència de febre ni el grau d'aquesta son diferents estadísticament en els pacients que presenten DRP i els que no.

La persistència de febre durant més de 48 hores després de iniciar el tractament també s'ha informat com factor de risc de presentar DRP (22 % cicatrius) (18); a la cohort no s'ha trobat aquest major risc, probablement degut al baix número de pacients que han presentat evolució desfavorable.

De la mateixa manera, el retard diagnòstic o de l'inici de tractament, s'ha considerat com factor de risc en altres estudis⁵⁸ no s'ha associat a major risc a la nostra cohort, probablement pel baix número de pacients amb retard de tractament.

COHORT 2A

Aquesta cohort està constituïda pels pacients diagnosticats de PNA entre 2010 i 2015 sense criteris de risc de cicatrització renal. No s'han trobat diferències significatives en DRP en quant a simptomatologia, dades de laboratori en sang i orina, tractament i durada del mateix.

Per protocol del centre en aquest període de temps, al nens de baix risc només se'ls hi va realitzar ecografia renovesical.

Per corroborar la seguretat d'aquest protocol, en el que no es fa cistografia ni gammagrafia renal als pacients de baix risc, es va realitzar l'estudi prospectiu **PED-EO-16-01**, realitzant al cap de quatre anys de la infecció una exploració física amb determinació de TA, una nova ecografia renovesical i estudi urinari per descartar afectació renal permanent en aquest grup de pacients.

La valoració de la cicatrització renal es va fer amb una ecografia als quatre anys de seguiment, per tal d'evitar proves invasives i irradiació en els pacients. Tot i que la sensibilitat de la ecografia no és la mateixa que la de la gammagrafia renal,^{37,59} si que és capaç de detectar en el seguiment lesions renals significatives.^{27,33,36,60}

La valoració de l'afectació renal es va fer mesurant la TA, la osmolaritat urinària i la presència de proteïnúria i microalbuminúria, marcadors reconeguts de dany renal,^{6,7,10,61} i variables fàcils d'obtenir en els pacients sense requerir extracció sanguínia i determinació de filtrat glomerular.

Son comparables les cohorts 1 i 2?

Les dades epidemiològiques d'edat i sexe son comparables a les de la cohort 1, que son tots els pacients diagnosticats de PNA entre 2005 i 2010.

Hi ha algunes diferències en quan a tractament empíric i la durada del tractament entre les dos cohorts, ja que el protocol del centre va canviar adequant-se per una banda al patró de resistències del centre i per altre banda a l'escurçament dels tractaments antibiòtics en les guies de pràctica clínica actuals.⁶²

Així el tractament empíric en pacients de menys de tres mesos va canviar de ser ampicil·lina i gentamicina a ampicil·lina i amikacina, i la durada de tractament va canviar de 10-14 dies a 7-10 dies.

Resultats cohort 2A

El percentatge de pacients amb DRP en aquesta cohort és del 8,4 %, pràcticament idèntic al de la cohort 1, que inclou pacients d'alt i baix risc, que és del 8,7 %.

És incorrecte el protocol? S'han seleccionat inadequadament els pacients de baix risc de cicatrització renal?

Si analitzem els resultats de l'estudi **PED-EO-16-01**, podem veure que els 8 casos de DRP, no tenen cap repercussió a nivell de alteració de la TA, proteïnúria o microalbuminúria, i en tots els casos es tracta de cicatrius corticals focals molt petites, sense alteració de la mida renal (Figura 4) així que podem concloure que sense repercussió clínica significativa.

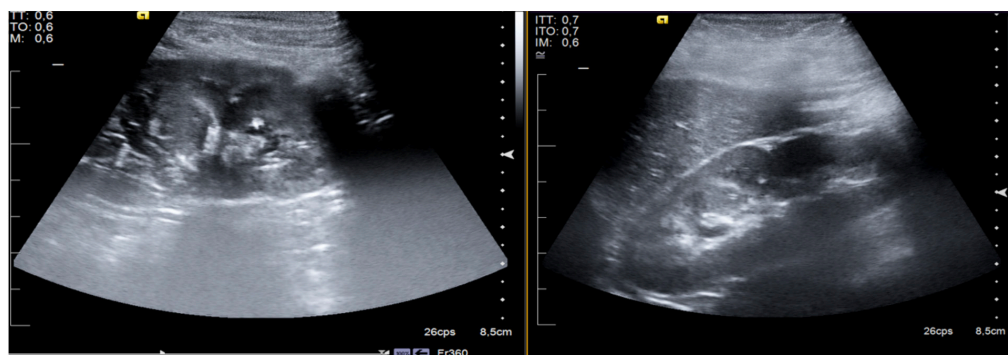


Figura 4: aprimament cortical focal compatible amb petita cicatriu cortical a terç inferior del ronyó D i aprimament cortical al terç mig del ronyó dret .

Així doncs, en aquesta cohort de pacients de baix risc, tot i haver desenvolupat un 8,4 % dels pacients cicatrius renals, podem confirmar que cap d'ells ha desenvolupat un DRP significatiu.

Respecte a l'anàlisi comparativa de pacients que desenvolupen cicatrius i pacients que no en desenvolupen, tot i que la mida de la mostra és petita, no es troba associació significativa en les dades epidemiològiques d'edat i sexe, en la simptomatologia, en els resultats analítics, en resultats microbiològics d'urinocultiu i hemocultiu, en el tractament dirigit emprat ni en la durada del mateix.

La presència o absència de leucocitúria a la mostra d'orina, no presenta diferència significativa, tot i que els pacients que no tenen leucocitúria tenen 33% de cicatrius en comparació amb el 7 % dels pacients que tenen algun grau de leucocitúria.

Les dades de la cohort son similars a les descrites prèviament. Sweksson et al. per exemple, realitzant DMSA als 3 mesos de la primera PNA i als dos anys i compara la presència de lesions renals i la seva progressió. Als 2 anys el 13,2 % dels pacients presentaven dany renal, però la meitat de casos corresponen a lesions menors, trobant lesions moderades o importants només en els pacients que presenten RVU i infeccions recurrents²¹. També Keren et al. compara la presència de cicatrius en pacients amb i sense RVU en 305 infants que han presentat PNA i detecta cicatrius en el 5,6 % de pacients sense RVU i en el 10,2 % de pacients amb RVU.⁵

COHORT 2B

Aquesta cohort inclou 64 pacients que presenten un o més dels factors de risc per presentar DRP després d'un episodi de PNA:

- Infeccions recurrents.
- Microorganisme causal inusual.
- Tractament inadequat.
- Evolució desfavorable.
- Alteració ecogràfica postinfecció.

Aquets factors de risc han estat seleccionats per haver estat descrits prèviament a la literatura^{15,55} i es poden documentar fàcilment amb la història clínica del pacient i amb una ecografia, sense realitzar proves més invasives (com la cistografia).

A la cohort analitzada es detecta DRP en el 21,9 % dels pacients, el doble que en la cohort general i que en la cohort de pacients sense factors de risc. A més de la freqüència de DRP, en aquesta cohort la intensitat d'aquest també és major, ja que més de la meitat de pacients amb DRP presenten DRP significatiu (cicatrius múltiples i/o displàsia renal), que correspon a un 12,5% del total de pacients, i cinc pacients van requerir intervenció quirúrgica per correcció de uropatia congènita.

Cap d'aquets factors de risc de forma aïllada en aquesta cohort arriba a tenir significació estadística en el desenvolupament de DRP: a diferència de la cohort 1 no hi ha diferència significativa en el desenvolupament de DRP si el microorganisme causal és inusual, l'evolució és desfavorable, el tractament és inadequat o si presenta infeccions múltiples, probablement degut al baix número de pacients amb cada factor de risc i a que tots els pacients tenen algun factor de risc.

L'absència de leucocitúria no presenta major risc de desenvolupament de DRP, però cal tenir en compte que només un pacient no presentava leucocitúria.

Cap dada analítica (leucocitosi, leucocitúria o elevació de la PCR) s'associa de forma significativa al desenvolupament de DRP, probablement per el

baix número de pacients, tot i que els pacients amb DRP presenten una PCR superior als pacients que no desenvolupen DRP, i presenten més leucocitúria tant per uroanàlisi com per citometria de flux.

L'existència de RVU sí que presenta associació significativa amb el desenvolupament de DRP, presentant DRP el 66,6 % de pacients amb RVU, respecte al 16,7 % de pacients sense RVU: aquesta diferència està àmpliament descrita a la literatura.^{5,19,55} Kosmeri et al. en concret, fent una revisió de 40 articles de PubMed, conclou que el RVU és l'únic factor de risc independent per presentar DRP. Aquest dany renal en pacients amb RVU, pot ser previ a les infeccions: Nguyen²⁴ reporta que el 41 % de ronyons amb RVU tenen alteració de la gammagrafia sense haver patit infeccions.

La presència de displàsia renal també s'associa de forma significativa al desenvolupament de cicatrius renals, fet que pot comportar empitjorament progressiu del dany renal.²¹ Els resultats de la cohort indiquen que molts dels pacients amb DRP presenten alteracions urològiques prèvies que poden ocasionar displàsia renal i les infeccions amb la cicatrització posterior empitjoren el DRP.

A la cohort només cinc pacients presenten uropatia congènita que requereix intervenció quirúrgica. Això és degut a que per selecció de la població, son pacients sans que han presentat una primera PNA, quedant exclosos els pacients amb diagnòstic prenatal de uropaties. En algunes sèries fins el 86 % de pacients amb DRP presenten uropatia (VRU, bufeta neurògena o vàlvules de uretra posterior)⁵³ per tant és possible que molts pacients amb DRP no han estat inclosos en aquesta cohort.

DADES GLOBALS

Al llarg dels anys el coneixement de la fisiopatologia de l'aparició del dany renal, la millora del diagnòstic i tractament de les PNA i la millora de les tècniques diagnòstiques, així com la generalització dels controls ecogràfics prenatals, ha permès reduir significativament el número d'exploracions complementàries que es realitzen als infants que han patit una PNA. Així hem anat veient, en base a nombrosa informació científica apareguda, el canvi dràstic de les guies de pràctica clínica arreu del món. Hem passat de realitzar a la majoria de infants amb una pielonefritis proves d'imatge invasives i irradiants com la urografia endovenosa, la cistografia, la gammagrafia renal a realitzar només una ecografia renovesical, reservant alguna de les EC a un petit grup de nens i nenes que presenten algun factor de risc.

Això ha suposat una important millora per els pacients, i també per les seves famílies ja que s'eviten nombroses visites de seguiment, i també per el sistema públic de salut, amb una disminució considerable de la despesa econòmica i de recursos.

Aquets canvis estan àmpliament justificats per la bibliografia mèdica, però en canvi poca informació hi ha del resultat de la implementació d'aquesta nova actitud. Pocs articles avaluen a llarg termini el resultat d'aquets nous protocols, i donat que les conseqüències de les PNA poden manifestar-se ser al llarg de la vida adulta, encara no han passat suficients anys per comprovar que aquets nens i nenes, als que hem deixat de fer EC i seguiment a llarg termini, quan arriben a l'edat adulta no tenen cap conseqüència de la infecció que van patir a la infància.

Molt recentment s'ha publicat una revisió de les diferents guies de pràctica clínica de IU en infants i conclou que encara hi ha la necessitat de millorar la qualitat de les recomanacions en la IU en la pràctica clínica, ja que existeixen controvèrsies sobre les directrius actuals en algunes d'elles i justifica que cal una exploració addicional per oferir més evidència i fer unes recomanacions clares.⁶³ En la següents tables es resumeixen les recomanacions avaluades (Taula 1) i el resum de les recomanacions (Taula 2).

El DRP segueix preocupant als professionals, com indiquen les publicacions recents que busquen biomarcadors predictius de DRP,^{64,65} els estudis d'immunomodulació en el tractament de les IU,⁶⁶ o els assajos clínics per disminuir el risc de DRP.⁶⁷

Fruit d'aquestes reflexions va sorgir la idea de realitzar aquest treball, fer un estudi prospectiu avaluant aquets pacients que havien presentat una PNA i als que no havíem fet seguiment posterior perquè no tenien factors de risc, comprovar la incidència de DRP i comparar els resultats amb una cohort de pacients prèvia en els que si havíem fet seguiment posterior.

Title	Source	Organisation/author	Country	Year of publication	Target population	The criteria for selecting the evidence	Number of references
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	Pediatrics	AAP	USA	2016	Infants and young children 2-24 months	AAP policy	17
Urinary tract Infections in children: EAU/ESPU Guidelines	European Urology	EAU/ESPU	Europe	2014	Children	EAU guidelines criteria—modified GRADE	118
Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children	<i>Acta Paediatrica</i>	SINePe	Italy	2019	Infants and young children 2-36 months	SOTR	107
KHA-CARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children	Asian Pacific Society of Nephrology	KHA-CARI	Australia	2014	Children	GRADE	18
Urinary tract Infections in Infants and children: diagnosis and management	Paediatrics and child health	CPS	Canada	2014	Infants older than 2 months	Not described	33
Revised statement on management of urinary tract infections	Indian paediatrics	ISPN	India	2011	Children	Not described	26
Urinary tract Infection in under 16s: diagnosis and management	NICE website	NICE	UK	2018	Children under 16s	Not described	/
A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis	<i>Annals of Saudi Medicine</i>	Aftab S Chishti	USA	2010	Hospitalised children	Not described	63
Evidence-based guideline on diagnosis and treatment of urinary tract infection (2016)	<i>Chinese Journal of Pediatrics</i>	CMA-CSP	China	2017	Children	ESC guidelines criteria	18

AAP, American Academy of Pediatrics; CMA-CSP, Chinese Medical Association, Chinese Society of Pediatrics; CPS, Canadian Pediatric Society; EAU, European Association of Urology; ESC, European Society of Cardiology; ESPU, European Society for Pediatric Urology; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; ISPN, Indian Pediatric Nephrology Group; KHA-CARI, Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SINePe, Italian Society of Pediatric Nephrology; SOTR, Strength of recommendation taxonomy.

Taula 1: Guies avaluades. Zhu B, et al. *BMJ Open* 2022;12:e057736. doi:10.1136/bmjopen-2021-057736.

	Criteria positive of urine culture	Antibiotic prophylaxis	Imaging			
			Age	RBUS	VCUG	DMSA
AAP	BC/SPA: $\geq 5 \times 10^4$ CFU/mL	/	2–24 months	All of febrile infants	Abnormal RBUS or other specific circumstances	/
EAU/ESPU	SPA: any; BC: $\geq 10^5$ – 5×10^4 CFU/mL; CVU: $\geq 10^3$ CFU/mL with symptoms or $\geq 10^5$ CFU/mL without symptoms	VUR III–V	/	All of febrile children	In febrile UTI children: <1 year, >1 year girl, >1 year boy with recurrent febrile UTI and toilet-trained children who were suspected of VUR	
SINePe	SPA: $> 10^4$ CFU/mL BC: $> 10^4$ CFU/mL CVU: $> 5 \times 10^4$ CFU/mL Urinary bag: $> 10^3$ CFU/mL	VUR IV–V, recurrent febrile UTI; dose: one-quarter to one-third of the treatment dose; course: 12–24 months in girls and 6–12 months in boys.	2–36 months	All of febrile children*	Abnormal RBUS or other high-risk factors†	VUR IV–V
KHA-CARI	SPA: any; BC: $\geq 5 \times 10^3$ CFU/mL; CVU: $> 10^3$ CFU/mL	A severe index UTI, recurrent UTI, VUR III–V; course: 6–24 months low dose	/	First UTI, not had antenatal ultrasound, had some special cases‡	Abnormal RBUS; recurrent pyelonephritis	Renal functional decline
CPS	CVU: $\geq 5 \times 10^3$ CFU/mL BC: $\geq 5 \times 10^4$ CFU/mL SPA: any	VUR IV–V	<2 years >2 years	All of febrile infants /	Abnormal RBUS; recurrent UTI in children <2 years	Only when the diagnosis of UTI is in doubt
ISPN§	SPA: any; BC: $> 5 \times 10^3$ CFU/mL CVU: $> 10^3$ CFU/mL	All grades of VUR, recurrent UTI; Low dose; Course: VUR I–II until 1y old, VUR III–V up to 5y;	<1 years 1–5 years >5 years	All UTI children	First UTI in children Abnormal RBUS or DMSA Abnormal RBUS	First UTI in children First UTI in children Abnormal RBUS
NICE	/	/	<6 months 6 months–3 years >3 years	All children¶ Atypical/recurrent UTI Atypical/recurrent UTI	Atypical/recurrent UTI Not recommend Not recommend	Atypical/recurrent UTI Atypical/recurrent UTI Recurrent UTI
Pyelonephritis guideline**	CVU: $> 10^4$ CFU/mL in boys and $> 10^5$ CFU/mL in girls; BC: $> 10^4$ CFU/mL	Not recommend	All <3 years 3–7 years >7 years	Boys Girls Girls with fever $> 38.5^\circ\text{C}$ Girls do not take any imaging examination	Abnormal DMSA	Boys Girls Girls with fever $> 38.5^\circ\text{C}$
CMA-CSP††	SPA: any G bacteria, G* bacteria $> 10^3$ CFU/mL; BC: $> 10^3$ CFU/mL; CVU: $> 10^4$ CFU/mL in boys, and three times $> 10^5$ CFU/mL in girls	Dilated VUR, recurrent UTI; dose: one-third of treatment dose	<2 years >2 years	First febrile UTI	Abnormal RBUS or DMSA; atypical UTI; recurrent UTI When RBUS is abnormal, performed as a programme of ≤ 2 years	First febrile UTI

*Not recommend RBUS during the febrile UTI, unless it is complicated, atypical or severe (presence of any of the following: septic state, fever persisting after 3 days of appropriate antibiotic treatment, elevated plasma creatinine, oliguria).

†First-degree relative with VUR, septicæmia, chronic kidney disease, age <6 months in a male infant, likely non-compliance of the family, abnormal bladder emptying, no clinical response to correct antibiotic treatment within 72 hours, bacteria other than *Escherichia coli*.

‡Special cases: bacteraemia, <3 months of age, atypical organisms (eg, *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas*), no clinical response to correct antibiotic treatment within 48 hours, renal impairment or significant electrolyte derangement, abdominal mass, poor urinary stream.

§Imaging evaluation of the first UTI.

¶For infants younger than 6 months with a first-time UTI that responds to treatment, ultrasound should be carried out within 6 weeks of the UTI.

**Imaging evaluation of the first pyelonephritis.

††Imaging evaluation of the first febrile UTI.

BC, bladder catheterisation; CVU, clean voided urine; RBUS, renal and bladder ultrasonography; SPA, suprapubic aspiration; UTI, urinary tract infection.

Taula 2: resum de les recomanacions. Zhu B, et al. *BMJ Open* 2022;12:e057736. doi:10.1136/bmjopen-2021-057736.

Comparació de les tres cohorts

La incidència de DRP a la cohort 1 va ser del 8,7 %. Dels 25 pacients en els que es va detectar DRP, 12 (48 %) tenien una afectació lleu, amb cicatrius corticals úniques, sense alteració de la mida renal. Per tant, seria important fer un seguiment d'aquests pacients més a llarg termini, quan arribin a l'edat adulta, per avaluar la transcendència real d'aquestes lesions detectades.

Es van identificar uns factors de risc per desenvolupar DRP, que son principalment el sexe masculí, infeccions recurrents, infecció per microorganisme inusual, presentar alteració ecogràfica, rebre tractament inadequat, i la presència de RVU. Cal tenir també en compte que els factors de risc poden estar relacionats, i no son independents, ja que la presència de anomalies de la via urinària predisposen a presentar infeccions recurrents, infeccions per microorganisme inusual i alteracions ecogràfiques. Així, és difícil saber si el DRP detectat pot estar ocasionat més per la uropatia que per la infecció pròpiament.

L'objectiu de la Cohort 2A, que son els pacients que van participar en l'estudi prospectiu **«Afectació renal després d'un episodi de pielonefritis aguda en pacients menors de 2 anys d'edat»** era determinar la incidència de DRP en el grup de pacients sense criteris de risc, per corroborar l'adequació del canvi de guia de pràctica clínica, que disminuïa de forma important les exploracions complementàries i el seguiment d'aquests pacients.

La incidència de DRP de la cohort 2A és del 8,4 %, pràcticament idèntica a la de la cohort general, que és 8,7 %. Aquesta dada és contrària a hipòtesi del treball que pretenia demostrar que aquets pacients sense factors de risc no presentaven DRP.

Aquets resultats van plantejar el dubte de quina era la incidència de DRP en el grup de pacients coetanis que si que tenien algun factor de risc, i d'aquí l'anàlisi retrospectiu de la cohort 2B.

La incidència de DRP de cohort 2B, és del 21,9 %, més del doble que la incidència de la cohort 2A i de la cohort 1 (Figura 5).

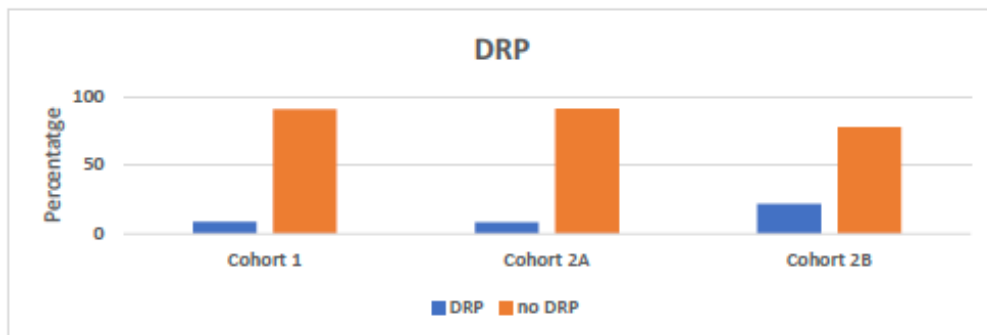


Figura 5: Incidència DRP a les 3 cohorts.

A més a més de la major incidència de DRP a la cohort 2B, el tipus de DRP també és més important en els pacients de la cohort 2B que en els de la cohort 2A, ja que en tots els pacients amb DRP de la cohort 2A es van detectar lesions corticals focals, úniques i petites, a diferència dels pacients amb DRP a les altres cohorts (Figura 6, taula 3).

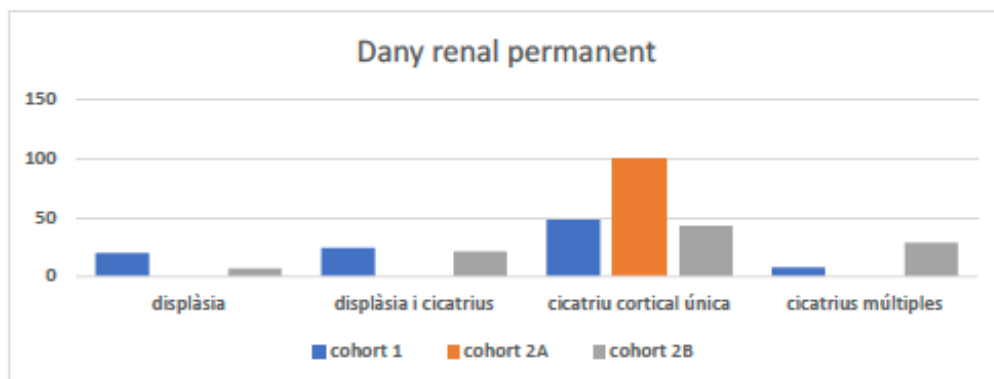


Figura 6: Tipus de DRP a les 3 cohorts.

	Cohort 1 25 (8,7)	Cohort 2A 8 (8,4)	Cohort 2B 14 (21,9)
Displàsia	5 (20,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
Displàsia i cicatrius	6 (24,0)	0 (0,0)	3 (21,4)
Cicatrius corticals úniques	12 (48,0)	8 (100)	6 (42,9)
Cicatrius múltiples	2 (8,0)	0 (0,0)	4 (28,6)

Taula 3: Comparació del tipus DRP a les 3 cohorts. Valors expressats en n (%). Percentatge expressat en columnes.

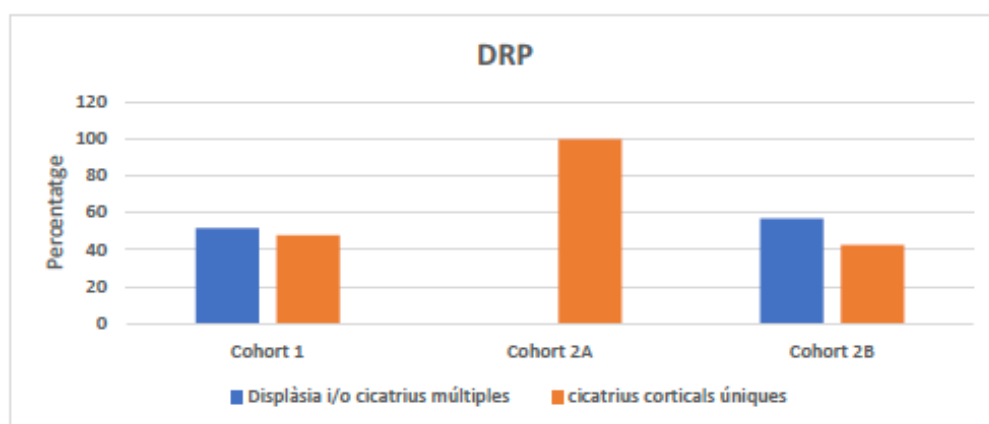


Figura 7: Comparació severitat de DRP a les 3 cohorts.

Comparant els resultats de les 3 cohorts, es pot observar que a la cohort 2A, tot i tenir una incidència de DRP igual que la cohort 1, els casos detectats de DRP probablement son clínicament poc significatius, i no han ocasionat alteració en la TA ni en la funció renal estimada. Tots els pacients de la cohort 2 amb DRP significatiu son de la cohort 2B, per tant tenien al menys un factor de risc. El protocol del centre dons és capaç de identificar els pacients que potencialment poden tenir repercussions a llarg termini i requereixen un seguiment posterior, i ha permès no realitzar més exploracions complementàries ni seguiment posterior als pacients que no ho requereixen (Figura 7).

Influència dels factors sexe i elevació PCR en les 3 cohorts

A la cohort 1 els nens van presentar un risc significativament més alt que les nenes de tenir DRP: un 12,3 % dels nens van presentar DRP i un 5,4 % de les nenes, amb una $p=0,037$ i un $OR = 3,402$; (IC95 % 1,009-11,473) en la regressió logística. En canvi no s'aprecia aquesta diferència entre els nens i les nenes de les cohorts 2A ni 2B. Aquestes dades podrien estar implicant la relació del factor de risc del sexe del pacient amb major prevalença de alteracions urològiques en el sexe masculí.

De igual forma, a la cohort 1 la elevació de la PCR va ser significativament més alta en els pacients amb DRP (106,64 mg/L \pm 134,68) que en els pacients sense DRP (70,33 mg/L \pm 65,59) amb una $p=0,022$; no trobant-se aquesta diferència en les cohorts 2A i 2B ($p=0,390$ i $0,063$ respectivament) (Figura 8).

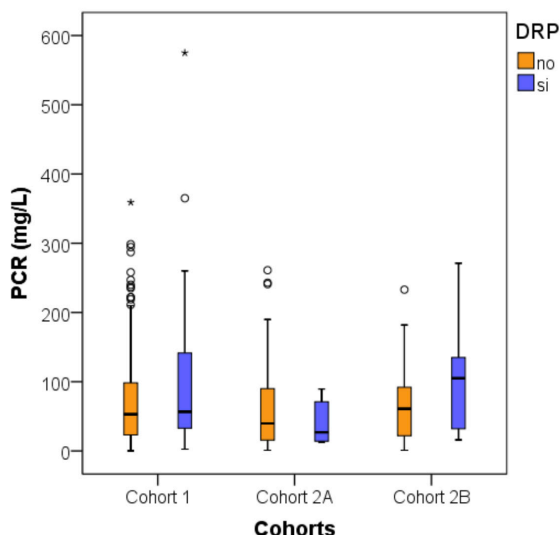


Figura 8: Comparació valors de la PCR en pacients amb i sense DRP en les diferents cohorts.

Però en canvi, la mitjana de PCR a la Cohort 2A (57,96 mg/L \pm 58,65) és significativament més baixa que en la Cohort 2B (78,37 mg/L \pm 63,35), amb una $p=0,041$ (Figura 9). Per tant els pacients amb factors de risc tenen la PCR significativament més elevada que els pacients sense factors de risc.

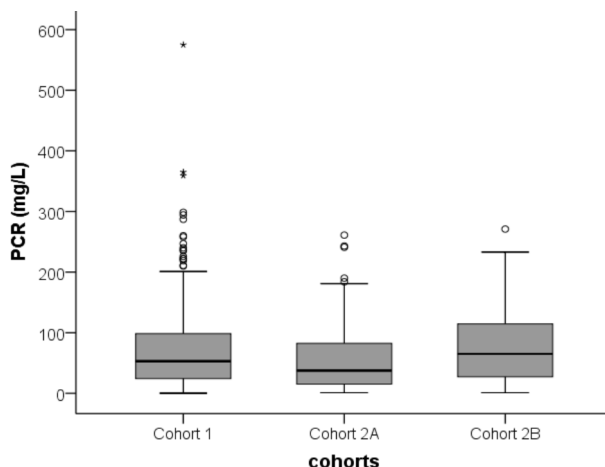


Figura 9: Comparació valors de la PCR en les diferents cohorts.

Influència del nombre de factors de risc i DRP a les 3 cohorts

Si s'analitzen conjuntament els pacients de les 3 cohorts, hi ha una relació significativa entre el nombre de factors de risc i el DRP. Així presenten DRP el 4,4 % dels pacients que no tenen cap factor de risc, el 14,9 % dels pacients amb un factor de risc, el 30,6 % de pacients amb dos factors de risc, el 62,5 % dels pacients amb tres factors de risc i el 100 % de pacients amb 4 factors de risc, amb una $p < 0,001$ (Figura 10).

Aquesta diferència és significativa en la cohort 1 però no en la 2B, probablement per el baix nombre de pacients; al considerar el total de pacients de les 3 cohorts si que és clarament significativa. Això pot estar indicant de nou l'associació dels diferents factors de risc, que solen estar relacionats i solen coexistir.

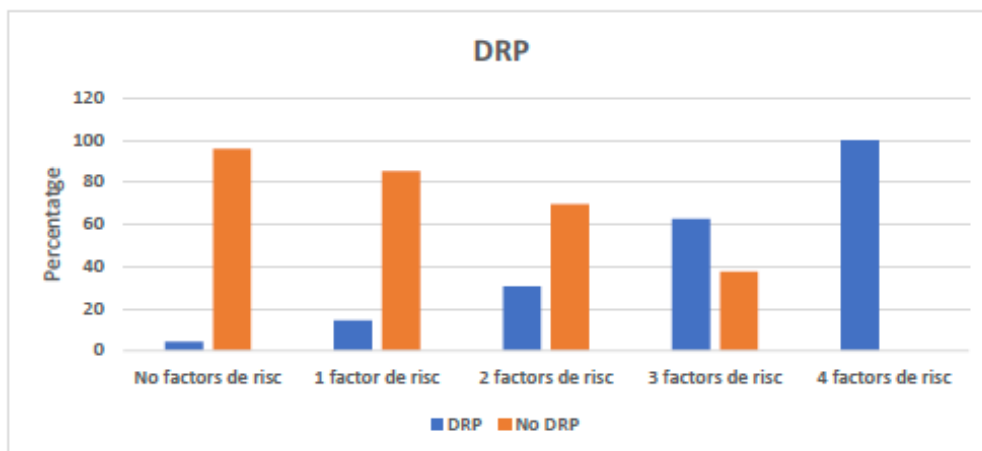


Figura 10: Nombre de factors de risc i DRP en el total del les 3 cohorts.

ESTALVI ECONÒMIC AMB L'APLICACIÓ DEL NOU PROTOCOL

Com s'ha exposat prèviament (pàgina 40) l'aplicació dels diferents protocols té un cost econòmic derivat dels procediments i de les visites mèdiques, que pot ser molt variable.

Així, amb l'aplicació de protocols basats en les guies antigues en les que es realitzava a tots els pacients una cistografia i una gammagrafia renal, el cost per pacient era de de 539-612 € segons quin tipus de procediment es realitzés. Amb l'aplicació de protocols basats en les guies actuals, molt més restrictius, el cost per pacient sense factors de risc disminuïen a 230 € (Taula 4). Per tant, el canvi de protocol suposa un estalvi de fins a 382 € per pacient (si no té factors de risc).

Prestació	Cost Protocol Guies Antigues	Cost Protocol Guies Actuals
Ecografia renovesimal	60 €	60 €
CUMS	101 €	---
DMSA	47 €	---
Cistografia isotòpica	80 €	---
Renograma	66 €	---
Ecocistografia	155 €	---
Primera visita especialista	171 €	171€
Visita successiva especialista	80 €	---
TOTAL⁽¹⁾	539-612 €	230 €

Taula 4: estalvi econòmic. (1): cost de ecografia, cistografia i gammagrafia renal, segons tipus de cistografia i de gammagrafia, i les visites mèdiques.

Estimació de cost de l'estudi de infants amb PNA a Catalunya

Al ser una infecció amb elevada incidència, el cost anual per el sistema públic de salut és considerable: segons els naixements a Catalunya els darrers anys (57.000 naixements l' any 2021) i calculant una incidència aproximada del 5 % de PNA, cada any a Catalunya uns 3000 nens i nenes presenten una PNA. Aplicant la guia de pràctica clínica clàssica el cost anual seria de 1.776.000 € i realitzant només ecografia i reservant la resta d'EC als pacients de risc (calculant 20% dels pacients tenen algun factor de risc) el cost anual seria de 878.000 €, amb un estalvi anual estimat de 897.000 €.

ESTALVI DE RADIACIÓ AMB L'APLICACIÓ DEL NOU PROTOCOL

Les diferents exploracions complementàries que es poden realitzar després de una infecció urinària en nens i nenes, a més de produir molèsties evidents també ocasionen radiació, que és variable en funció dels procediments seleccionats. L'aplicació dels nous protocols basats en guies més restrictives poden estalviar als pacients fins 1,3 mSv de radiació, ja que els pacients sense factors de risc només se'ls hi realitzarà una ecografia (Taula 5).

Exploració complementària	Dosis radiació (mSv) Protocol Guies Antigues	Dosis radiació (mSv) Protocol Guies Actuals
Ecografia renovesical	0,0	0,0
CUMS	0,6	---
DMSA	0,7	---
Cistografia isotòpia	0,003	---
Ecocistografia	0,0	---
TOTAL⁽¹⁾	1,3- 0,7	0,0

Taula 5: estalvi de radiació. (1): radiació de cistografia i gammagrafia, segons tècnica de la cistografia.

LIMITACIONS

En aquest estudi s'han valorat els resultats de tres cohorts de pacients amb PNA, i hi ha diferències epidemiològiques i metodològiques entre les cohorts, que poden dificultar la comparació de resultats. Per exemple, les cohort 1 i 2 no son simultànies i hi ha petites diferències en quan a tractament de les infeccions, per successives actualitzacions del protocol del centre adequant-se als canvi de les recomanacions.

Una altre limitació és que les dades de les 3 cohorts son retrospectives (excepte la cohort 2A en que es va fer un estudi prospectiu als 4 anys de la PNA). Aquest fet implica que poden haver-se perdut del seguiment pacients. La diferència de percentatge de pacients que presenten algun factor de risc entre la cohort 1 i la 2 pot ser deguda a aquesta pèrdua de seguiment: a la cohort 1 el percentatge de pacients que presenten algun factor de risc és del

37,6 %, i a la cohort 2 del 17,2 %. El seguiment de pacients amb PNA en els anys 2005-2009 no va ser tan exhaustiu com en els anys posteriors, i és més probable que hagin perdut el seguiment pacients sense factors de risc.

La diferència de tècnica d'imatge per diagnòstic de DPR a les diferents cohorts també és una limitació que pot esbiaixar els resultats, ja que la tècnica més sensible és la gammagrafia renal, i a la cohort 2A s'ha realitzat ecografia renal per disminuir molèsties i radiació en els pacients. En tot cas el risc és haver infraestimat el DRP en aquesta cohort, i pels resultats obtinguts (igual incidència de DRP que a la cohort 1) no sembla que hagi succeït.

El temps de seguiment també ha estat diferent a les cohorts: a les cohorts 1 i 2B les dades s'han obtingut retrospectivament revisant històries clíniques, i el temps de seguiment és molt variable, en alguns casos només de 6 mesos. Per tan es poden haver infraestimat els pacients amb DRP que no han acudit a seguiment i poden haver desenvolupat posteriorment DRP. En canvi a la cohort 2A el temps de seguiment va ser de 4 anys.

Per altre banda caldria un seguiment molt més llarg per analitzar si el DRP detectat realment ocasiona repercussions a llarg termini, com HTA, IR o preeclàmpsia. És molt possible que moltes de les lesions que hem detectat no tinguin cap repercussió ni durant la infància ni en l'edat adulta, i per tant detectar-les no és transcendent. De fet diversos autors es plantegen quina és la importància de detectar lesions gammagràfiques.³³

Per altre banda la incidència de DRP a la població pediàtrica pot haver estat infraestimada: al haver exclòs nens amb uropaties conegudes, l'estimació del DRP no és extrapolable a la població general, però l'objectiu era avaluar quines exploracions complementàries i seguiment són els idonis per fer en un infant que ha presentat una PNA.

Una altra limitació és la interrelació entre els diferents factors de risc, que dificulta saber la importància de cada un d'ells en el desenvolupament de DRP. Els factors de risc detectats estan relacionats entre ells, ja que presentar anomalies de la via urinària predisposa a tenir infeccions recurrents i infeccions per microorganismes inusuals i afavoreix també tenir una evolució tòrpida de les infeccions. Probablement degut a aquesta relació, en la cohort 2B (pacients que tenen algun factor de risc), en l'anàlisi comparatiu cap

dels factors de risc aïllat sembla tenir una major incidència estadísticament significativa de DRP.

FORTALESES

La mida de la mostra és prou important, ja que entre les 3 cohorts s'han estudiat 446 pacients, dels quals 47 (10,5 %) presentaven DRP (Taula 6).

	Pacients Totals N	Pacients sense DRP N (% de la cohort)	Pacients amb DRP N (% de la cohort)
Cohort 1	287	262 (91,3)	25 (8,7)
Cohort 2A	95	87 (91,6)	8 (8,4)
Cohort 2B	64	50 (78,1)	14 (21,9)
Total	446	399 (89,5)	47 (10,5)

Taula 6: distribució dels pacients segons cohort i presència de DRP.

La part prospectiva de l'estudi, amb l'anàlisi de la cohort 2A, és de gran importància per corroborar la seguretat de les guies de pràctica clínica actuals, doncs fins ara pocs estudis han avaluat els resultats de la seva aplicació, amb la reducció del seguiment de nens i nenes que han presentat PNA i la cerca de possible DRP. Els resultats indiquen que aquestes guies son segures, donant seguretat als pediatres que les apliquen i també tranquil·litat als pares d'aquet nombrós grup de pacients.

IMPLICACIONS FUTURES

Donat que les repercussions reals del DRP tenen lloc majoritàriament en la vida adulta, seria de gran importància fer un seguiment a més llarg termini dels pacients de les cohorts, per determinar si les lesions detectades tenen o no rellevància i repercuteixen en la salut futura dels pacients.

CONCLUSIONS

- 1) La incidència de dany renal permanent a una cohort de 287 pacients que han patit una pielonefritis aguda és del 8,7 %.
- 2) S'identifiquen uns factors de risc per presentar dany renal permanent:
 - Sexe masculí.
 - Infeccions recurrents.
 - Microorganisme inusual.
 - Alteració de la ecografia post infecció.
 - Rebre tractament inadequat.
 - Major elevació de la proteïna C reactiva.
 - Presentar reflux vesiculoureteral.
- 3) El 37,6 % dels pacients presenten algun factor de risc, i d'aquets, es detecta dany renal permanent en el 19,4 %. El 62,4 % dels pacients no presenten cap factor de risc, i d'aquets només es detecta dany renal permanent en el 2,2 %.
- 4) Amb una correcta anamnesi i la realització d'una ecografia es poden identificar la majoria de pacients que presenten dany renal permanent. Si excloem el reflux vesiculoureteral, que requereix per el seu diagnòstic de certesa una prova invasiva, i la elevació de la proteïna C reactiva perquè no existeix un punt de tall específic, amb la resta de factors de risc (infeccions recurrents, microorganisme inusual, tractament incorrecte i alteració de la ecografia) podem identificar la majoria de pacients amb dany renal permanent.
- 5) En una cohort de 95 pacients que han presentat una pielonefritis aguda sense factors de risc, es detecta dany renal permanent en el 8,4 %, però en tots els casos aquest és molt lleu, tractant-se de cicatrius focals úniques de mida petita, sense repercussió

en la funció renal ni en la tensió arterial, per tant probablement intrascendent.

- 6) En una cohort de 64 pacients que han presentat una pielonefritis aguda amb un o més factors de risc, es detecta dany renal permanent en el 21,9 %. D'aquets, més de la meitat (un 12,5 % de la cohort) presenten dany renal significatiu, amb alteració de la mida renal i/o cicatrius múltiples i un 7,8 % de la cohort ha requerit intervenció quirúrgica per uropatia.
- 7) A major nombre de factors de risc major incidència de dany renal permanent.
- 8) Els factors de risc permeten identificar els pacients que necessiten posteriors investigacions i seguiment a llarg termini i minimitzar exploracions invasives per la resta de pacients.
- 9) Els resultats suggereixen que en pacients sense factors de risc és segur no fer més seguiment ni exploracions complementàries, i això permet disminuir el cost sanitari de la seva atenció i la radiació dels pacients i les molèsties per els pacients i les seves famílies.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
2. SM D. Technical report: Urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics . Committee on Quality improvement. *Pediatrics*. 1999;103(4):e54.
3. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2000;18(4):485-91.
4. Martinell J, Lidin-Janson G, Jagenburg R, Sivertsson R, Claesson I, Jodal U. Girls prone to urinary infections followed into adulthood. Indices of renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(2):139-42.
5. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*. 2015;136(1).
6. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(4):339-45.
7. Gebäck C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2015;30(9):1493-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3084-8>
8. Deluca FG, Fisher JH SO-. Rewiw of recurrent urinary-tract infections in infancy and early chilhood. *N Engl J Med*. 1963;268:75-7.

9. Steele RE Jr, Leadbetter GW Jr CJ. Prognosis of childhood urinary-tract infection: the current status of patients hospitalized between 1940 and 1950. *N Engl J Med.* 1963;269:883-9.
10. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins L-E, Tidgren B, Winberg J. PAPERS Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J.* 1989;299:703-6
11. Reuss A, Wladimiroff JW NM. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies by ultrasound. *pediatr nephrol.* 1987;1:546-52.
12. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis: reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1973;1:132.
13. Prospective trial of operative versus non operative treatment of severe vesico-ureteric reflux: two years observation in 96 children. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287:174-4.
14. Levitt S, Duckett J SA. Medical versus surgical treatment of primary vesiculoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics.* 1981;67:392-400.
15. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. Vol. 126, *Pediatrics.* 2010. p. 1084-91.
16. Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? Vol. 15, *Journal of Pediatric Urology.* Elsevier Ltd; 2019. p. 598-603.
17. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: Role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. Vol. 129, *Journal of Pediatrics.* 1996. p. 815-20.
18. Karavanaki K, Koufadaki A, Soldatou A, Tsentidis C, Gougourelas D, Sourani M, et al. Fever duration during treated urinary tract infections and development of permanent renal lesions. *Arch Dis Child.* 2019;104(5).

19. Hoberman A, Charron MHR. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348(3):195-202.
20. Salo J, Ikäheimo R, Tapaiaiem TUM. Childhood Urinary Tract Infections a Cause of Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*. 2010;128:840-7.
21. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct 1;32(10):1907-13.
22. Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics*. 2011;128(3):572-5.
23. Pennesi M, Amoroso S, Bassanese G, Pintaldi S, Giacomini G, Barbi E. Frequency of urinary tract infection in children with antenatal diagnosis of urinary tract dilatation. *Arch Dis Child [Internet]*. 2020 Mar 1;105(3):260 LP - 263. Available from: <http://adc.bmj.com/content/105/3/260.abstract>
24. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, et al. ^{99m}Tc dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2000;164(5):1674-9.
25. C.D.A. Goonasekera MJD. Hypertension in reflux nephropathy. *BJU Int Suppl*. 1999;83(suppl. 3):1-12.
26. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000;136(1):2-4.
27. Stember JN, Lynch D, Behr G, Alam S. Sonographic prediction of pediatric renal scarring with full parameter normalization. *J Ultrasound Med*. 2016;35(8):1639-43.
28. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Nice [Internet]. 2018;(August 2007):1-27. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg54

29. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:546-58.
30. Robinson JL, Finlay JC LM et al. Urinary tract infections in infants and children: diagnosis and management. *Pediatr Child Heal.* 2014;19:315-9.
31. Montini G, LaScola C, Alberici I, Maringhini S, LaManna A, Chimenz R, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2020;109(2).
32. Piñeiro Perez R COM. recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *An Pediatr.* 2019;90(400):e1.
33. Breinbjerg A, Jørgensen CS, Frøkiær J, Tullus K, Kamperis K, Rittig S. Risk factors for kidney scarring and vesicoureteral reflux in 421 children after their first acute pyelonephritis, and appraisal of international guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(9):2777-87.
34. Brandstrom P et al, The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern. *J Urol.* 2010;184 (1):286-91
35. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610.
36. Kersnik Levart T, Ključevšek D, Kenig A, Kenda RB. Sensitivity of ultrasonography in detecting renal parenchymal defects: 6 years' follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1193-7.
37. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):153-6.
38. Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta I. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2019;35(3).

39. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, et al. Economic and Radiation Costs of Initial Imaging Approaches After a Child's First Febrile Urinary Tract Infection. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2011 Aug 25;51(1):23-30. Available from: <https://doi.org/10.1177/0009922811417294>
40. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of urinary tract infections in children. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep 1;54(9):2233-42.
41. Finnell SME, Carroll AE, Roberts KB, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Technical report - Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128(3).
42. Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infección urinaria en pediatría. En: Carlos Pigrau. *Infección del tracto urinario*. Barcelona: Salvat; 2013. 161-170.
43. Bermúdez RM, García SG, Surribas DP, Castelao AM, Sanjuán JB. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011;31(3):331-45.
44. Nieto VMG, Yanes MIL, Zamorano MM, González MJH, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(1):96-9.
45. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernandez J V. Utilidad de las pruebas básicas de estudio de la función renal en la toma de decisiones en niños con pérdida de parénquima renal o dilatación de la vía urinaria. *Nefrología*. 2016;36(3):222-31.
46. García-Nieto VM, Afonso-Coderch M, García-Rodríguez VE, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Luis-Yanes MI. Índices De Calidad Y Eficiencia Diagnóstica De Varios Marcadores De Función Renal Para Detectar La Pérdida De Parénquima En La Edad Pediátrica. *Nefrología*. 2012;32(4):486-93.
47. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000;136(1):30-4.

48. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
49. Adams GR, Ball CS, Corwin RM, Fuquay D, Harley BM, Heimerl MJ, et al. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children [Internet]. 1999. Available from: <http://www.pediatrics.org/>
50. Rodríguez Azor B, Ramos Fernández JM, Sánchiz Cárdenas S, Cordon Martínez A, Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, et al. Cicatrices renales en menores de 36 meses ingresados por pielonefritis aguda. *An Pediatr*. 2017;86(2):76-80.
51. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. Vol. 16, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997. p. 11-7.
52. Jakobsson B, Berg U SL. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*. 1994;70:111-5.
53. H. Gil Rushton, Massoud Majd, Barbara Jantusch, Bernhard L. Wiedermann and ABB. Renal Scarring Following Reflux and Nonreflux Pyelonephritis in Children: Evaluation with ^{99m}Techetium-Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy. *J urol*. 1992;147:1327-32.
54. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr*. 2018 Jun 1;172(6):550-6.
55. Kosmeri C, Siomou E, Kalaitzidis R. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019;15(6).
56. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):438-42.

57. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M MJ. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics*. 2016;138(1).
58. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*. 1994;308:1193-6.
59. Marceau-Grimard M, Marion A, Côté C, Bolduc S, Dumont M, Moore K. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy vs. ultrasound for renal parenchymal defects in children. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(8):260-4.
60. Burti S, Zotti A, Bonsembiante F, Mastellaro G, Banzato T. Correlation between renal histopathology and renal ultrasound in dogs. *Res Vet Sci [Internet]*. 2020;129(January):59-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.01.003>
61. Jacobson Sh, Lindvall N, Lins L-E. Renal Size, Glomerular Function and Urinary Excretion of Albumin and β 2-Microglobulin in Patients with Renal Scarring Due to Pyelonephritis. Vol. 222, *Acta Medica Scandinavica*. 1987. p. 261-6.
62. Lewis-De Los Angeles WW, Thurm C, Hersh AL, Shah SS, Smith MJ, Gerber JS, et al. Trends in intravenous antibiotic duration for urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*. 2017 Dec 1;140(6).
63. Zhu B, Liu Y, Wang H, Duan F, Mi L, Liang Y. Clinical guidelines of UTIs in children: Quality appraisal with AGREE II and recommendations analysis. *BMJ Open*. 2022;12(4).
64. Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M, Krzemień G, Górska E, Demkow U. The usefulness of urinary periostin, cytokeratin-18, and endoglin for diagnosing renal fibrosis in children with congenital obstructive nephropathy. *J Clin Med*. 2021;10(21).
65. Prathibha B Naik 1, Bibekanand Jindal 1, S Kumaravel 1, Dhanapathi Halanaik 2, Medha Rajappa 3, Bikash Kumar Naredi 1 KKG 1. Utility of Urinary Biomarkers Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 as a Marker for Diagnosing the Presence

- of Renal Scar in Children with Vesicoureteral Reflux (VUR): A Cross-Sectional Study. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022;27(1):83-90.
66. Butler D, Ambite I, Wan MLY, Tran TH, Wullt B, Svanborg C. Immunomodulation therapy offers new molecular strategies to treat UTI. *Nat Rev Urol.* 2022;19(7):419-37.
67. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Fraga MG, et al. Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2022;37(9):2109-18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05398-w>

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**