



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**DESARROLLO DE UN ÍNDICE DE RIESGO DE PIELONEFRITIS EN  
NIÑOS CON UNA PRIMERA INFECCIÓN URINARIA FEBRIL**

**Tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Pediatría, Obstetricia y  
Ginecología**

**Autor:**

**Stella Enriqueta Mondragón Cedeño**

**Director:**

**Doctor Antonio Moreno Galdó**

**2015**



*A mis padres y a mis hijas,  
por las raíces y el deseo de aprender*

***Ella está en el horizonte. Me acerco dos pasos, ella se aleja dos pasos.  
Camino diez pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. Por mucho  
que yo camine, nunca la alcanzaré. ¿Para que sirve la utopía? Para eso  
sirve: para caminar...***

***Eduardo Galeano (1940-2015)***



## **AGRADECIMIENTOS**

De manera especial quiero agradecer a todas las personas que hicieron posible el desarrollo del presente trabajo de investigación, especialmente al Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Santa Caterina, Francisco Bastida Fenoy y a Josep Garre Olmo, estadístico de la Unidad de Investigación del Instituto de Asistencia Sanitaria IAS, quien con su constante orientación y paciencia me ayudó al diseño y análisis estadístico del mismo.

Deseo agradecer a Ester Parada Ricard, Pediatra del Hospital Juan XXIII de Tarragona, por la participación en el presente estudio, así como por sus aportes durante el desarrollo de éste.

Agradezco a todos los pediatras del Hospital Santa Caterina cuyo interés y diligencia, en el momento de valorar los pacientes e incluirlos en el estudio, hizo posible el desarrollo exitoso del mismo.

Agradezco a los radiólogos y al personal de laboratorio y microbiología del Hospital Santa Caterina y del Hospital Josep Trueta, por su enorme y valiosa colaboración en el desarrollo del presente estudio. Así mismo, agradezco la colaboración y participación de enfermería en éste.

Un agradecimiento especial al Doctor Antonio Moreno Galdó, por su orientación durante la dirección del presente estudio.

Finalmente, deseo agradecer, muy especialmente, a todos los niños y sus familiares, por la participación y colaboración en el presente estudio, sin la cual no hubiera sido posible obtener la información que espero sea de beneficio a los niños con una primera Infección Urinaria Febril.



## RESUMEN

**Introducción:** La infección del tracto urinario (ITU) es una infección bacteriana frecuente en niños, del 50% al 75% de los casos de ITU febril desarrollan pielonefritis. La pielonefritis es un factor de riesgo de lesión renal permanente, que se puede asociar en la vida adulta a hipertensión arterial, disminución de la tasa de filtración glomerular, proteinuria y complicaciones durante la gestación.

**Objetivo:** Construimos un Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP) en niños entre 1 mes y 2 años de vida con una primera ITU febril con el objetivo de predecir el riesgo de presentar pielonefritis.

**Métodos:** Estudio prospectivo que incluyó niños entre 1 mes y 2 años de vida con diagnóstico de una primera ITU febril. Se registraron parámetros clínicos y biológicos. El diagnóstico de pielonefritis se estableció mediante alteración en la gammagrafía renal Tc-99m Acido Dimercaptosuccínico en fase aguda. Se construyó un IRP basado en un modelo de acumulación de déficits y regresión logística. Se ajustó una curva ROC para determinar su punto de corte óptimo y se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP), negativo (VPN), cocientes de probabilidad positiva (CPP) y negativa (CPN) del IRP.

**Resultados:** Participaron 34 niños, la media de edad fue de 4,1 meses (DE=3,3), el 67,6% (23) fueron varones y el 61,8% (21) desarrollaron pielonefritis. El IRP estuvo constituido por 7 variables (edad, temperatura, evolución de la fiebre, leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). El rango de puntuación del IRP fue de 0 a 12 puntos. El área bajo la curva ROC fue de 0,835 (IC 95%=0.683-0,988). El punto de corte de 5 en el IRP tenía una sensibilidad de 81,0% y especificidad de 76,9. Al aplicar el IRP en la muestra, el punto de corte de 5 puntos tuvo una sensibilidad del 82,6%, especificidad del 81,2%, VPP de 90,4%, VPN de 69,2%, CPP de 4,5 y CPN de 0,21.

**Conclusión:** Los resultados del presente estudio indican que el IRP puede ser un buen marcador de riesgo de pielonefritis en niños entre 1 mes y 2 años de edad con una primera ITU febril. El incremento del tamaño de la muestra permitirá depurar, ajustar el IRP y determinar su validez.



## SUMMARY

**Introduction:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent bacterial infections in children, 50%-70% of patients with UTI have pyelonephritis. Pyelonephritis may lead to renal scarring with the risk of later hypertension, decrease of glomerular filtration rate, proteinuria and complications during pregnancy.

**Objetives:** We constructed a Risk Scale of Pyelonephritis (RSP) in children 1 month to 2 years old, including clinical aspects and biomarkers tests.

**Methods:** Prospective study included children 1 month to 2 years old with a first febrile UTI. Clinical information and results from laboratory tests were collected. Pyelonephritis diagnostic was based on the alteration of technetium Tc99 dimercaptosuccinic acid (DMSA). The diagnostic value of predictors was analyzed using multivariate logistics modeling and a Risk Scale of Pyelonephritis was derived. The ROC area was determined and the best punctuation to discriminate the pyelonephritis risk was selected. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive probability quotient (PPQ) and negative probability quotient (NPQ) were determined.

**Results:** a total of 34 children were included. The mean age was 4,1 months (SD:3,3), 67,6% (23) were boys and 61,8% (21) had pyelonephritis. The RSP included 7 variables (age, fever, time passed since the onset of fever, white blood cells, granulocytes, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). The RSP ranged from 0 to 12. The ROC area was 0.835 (IC 95%=0.683-0.988). Five punctuation in the Scale had 81,0% sensitivity and 76,9% specificity. When applying the RSP to the population, we found a sensitivity of 82.6%, specificity of 81.2%, PPV of 90.4%, NPV of 69.2%, PPQ of 4.5 and NPQ of 0.21.

**Conclusions:** a Risk Scale of Pyelonephritis may be useful in assessing the probability of pyelonephritis in children 1 month to 2 years old with a first UTI. Further studies are needed in order to improve the construction of the Scale and to develop its prospective validation.



## **ÍNDICE**

	Página
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
DIAGNÓSTICO.....	13
FACTORES DE RIESGO DE PIELONEFRITIS.....	15
PRUEBAS DE IMAGEN EN INFECCION URINARIA FEBRIL.....	17
MARCADORES BIOLÓGICOS DE PIELONEFRITIS.....	19
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>31</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	36
POBLACION.....	36
Criterios de inclusión.....	36

Criterios de exclusión.....	37
MUESTRA.....	38
DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS.....	38
DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	43
PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS.....	45
PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	47
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	48
ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS.....	49
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
POBLACION DE ESTUDIO.....	52
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO.....	53
ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANALÍTICO.....	65
Variables asociadas a pielonefritis.....	65
Construcción del Índice de Riesgo.....	67
Determinación de los puntos de corte del IRP.....	68
Aplicación del Índice de Riesgo en la muestra.....	70
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>73</b>
SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	75
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	78
VARIABLES ASOCIADAS A PIELONEFRITIS.....	81
ÍNDICE DE RIESGO DE PIELONEFRITIS.....	86

APLICACIÓN DEL ÍNDICE DE RIESGO A LA MUESTRA.....	88
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>108</b>
ANEXO A: FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN.....	109
ANEXO B: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	112
ANEXO C: CERTIFICACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA MÉDICA.....	118

**ABREVIATURAS**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

ITU	Infección del Tracto Urinario
IRP	Índice de Riesgo de Pielonefritis
DMSA	Tc-99m Acido Dimercaptosuccínico gamagrafía renal
ROC	Receiver Operating Characteristic, Característica Operativa del Receptor
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
CPP	Cociente de Probabilidad Positivo
CPN	Cociente de Probabilidad Negativo
DE	Desviación Estándar
IC	Intervalo de Confianza
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
RVU	Reflujo vesicoureteral
CUMS	Uretrocistografía Retrógrada Miccional Seriada
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
NAG	N-Acetilglucosaminidasa
PBPm	Proteínas de Bajo Peso molecular
UFC	Unidades Formadores de Colonias
FG	Filtrado Glomerular
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
CEIC-IAS	Comité de Ética de Investigación Clínica del Instituto de Asistencia Sanitaria
IAS	Instituto de Asistencia Sanitaria
ICS	Instituto Catalán de Salud
DVU	Dilatación de la Vía Urinaria
i.v	Intravenoso
FR	Función Renal
µL	microlitro



## **INTRODUCCIÓN**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

## **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños, algunos estudios la mencionan como la segunda en frecuencia después de las infecciones respiratorias<sup>1,2,3</sup>. Aunque la información sobre la incidencia es limitada<sup>4</sup> y se desconoce la verdadera prevalencia en España<sup>5</sup>, se ha estimado que la prevalencia global de la ITU en la población pediátrica es del 5%<sup>6</sup>. Así mismo se estima que afecta entre el 2,4% y el 2,8 al 3,4% de los niños cada año<sup>5,7,8,9</sup> y que su prevalencia en niños entre 2 meses y 2 años de edad con fiebre sin foco es del 5-7%<sup>7,10</sup>.

La incidencia de la ITU depende de la edad y sexo. En el primer año de vida, es más frecuente en niños (3,7%) que en niñas (2%). En menores de 3 meses, el riesgo de ITU es mayor para los varones<sup>141</sup>. Según un estudio prospectivo de más de 1000 pacientes, la incidencia de ITU en menores de 2 meses de vida es del 5% en niñas y 20,3% en niños no circuncidados<sup>138</sup>.

A partir del año de vida, las niñas tienen más riesgo de desarrollar una ITU, así durante los primeros seis años de vida la prevalencia en ellas es del 6%, mientras que en niños es de 1,8%<sup>137</sup>.

El principal agente etiológico de la ITU es *Escherichia coli* (70 a 90% de los casos). Otros microorganismos Gram negativos son responsables de la ITU en un pequeño porcentaje (5%) de casos y se asocian a la existencia de anomalías del tracto urinario, exposición previa a antibióticos o al antecedente

de hospitalización. Los más frecuentes son *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp o *Pseudomonas aeruginosa*.

En niños menores de 3 meses, se debe considerar también la presencia de *Enterococcus faecalis*.

Otros microorganismos poco frecuentes son *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp y *Acinetobacter* spp<sup>3,4,5,141</sup>.

La patogenia de la ITU en niños es compleja. Se considera que los microorganismos que colonizan la uretra y zona perineal llegan, vía ascendente, al aparato urinario produciendo la infección de éste. La vía hematogena es muy poco frecuente y se presenta en recién nacidos y pacientes con sepsis grave<sup>3,5,141</sup>.

Existen factores biológicos, inmunitarios, anatómicos, urodinámicos y genéticos que influyen en la localización, curso clínico y pronóstico de la ITU. Actualmente se considera que hay factores individuales, genéticos e inmunitarios, así como como otros relacionados con la virulencia bacteriana, que predisponen a la presencia de ITU, infección recurrente y daño renal crónico asociado a ésta<sup>5</sup>.

En la práctica clínica, la ITU en niños se clasifica en afebril, febril, recurrente y atípica.

La ITU afebril se refiere a la presencia de otros síntomas diferentes a la fiebre (estancamiento ponderal, rechazo al alimento, irritabilidad, disuria, polaquiuria,

dolor lumbar, etc.) y se debe diferenciar de la bacteriuria asintomática (ausencia de síntomas y de reacción inflamatoria en las vías urinarias). Es considerada una infección del tracto urinario bajo o cistitis.

La ITU febril se considera como una infección del tracto urinario alto, es decir que se asocia a pielonefritis, aunque no necesariamente toda ITU febril presenta afectación renal aguda.

La ITU recurrente se define como dos episodios de pielonefritis, un episodio de pielonefritis y uno o más de cistitis, o tres o más episodios de cistitis, en un año<sup>5</sup>.

La ITU atípica es aquella en la cual el paciente presenta sepsis, no hay respuesta al tratamiento en 48 a 72 horas, es causada por un microorganismo diferente a *E. coli*, hay una masa abdominal o vesical, disminución del flujo urinario y/o aumento de la creatinina plasmática<sup>5</sup>.

Se han descrito factores de riesgo asociados a la presencia de ITU en niños. Estos factores son: la presencia de anomalías del tracto urinario con mayor frecuencia el reflujo vesicoureteral (RVU) dilatado o de alto grado, la fimosis en niños, el estreñimiento, la disfunción vesical, la instrumentación de la vía urinaria, la vejiga neurógena y la nefrolitiasis.

Igualmente en la literatura hay numerosos estudios que evalúan los factores de riesgo asociados a daño renal crónico después de una ITU. Los factores con mayor significación son la presencia de RVU de alto grado e ITU recurrente.

En cuanto a la edad, se han descrito dos grupos diferentes de pacientes con mayor riesgo de cicatriz renal: los varones menores de 3 meses (generalmente asociado a daño renal prenatal secundario a uropatía como el RVU) y las

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

niñas preescolares con ITUs recurrentes, síndrome de disfunción vesical y/o RVU de bajo grado<sup>5,52</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico presuntivo de ITU en la infancia se basa en el uso de la tira reactiva de orina y examen microscópico en fresco de ésta. La presencia de leucocitos y nitritos en la primera prueba, así como la presencia de leucocitos y bacterias en el sedimento urinario, permiten establecer el diagnóstico de presunción de infección urinaria.

La presencia de más de diez leucocitos por campo en el sedimento urinario tiene un CPP > 6 para el diagnóstico de ITU, mientras que la identificación de bacterias, especialmente mediante la tinción de Gram, tiene un CPP >10<sup>5,52</sup>.

La tira de orina tiene un bajo rendimiento diagnóstico en menores de 2 años debido a los falsos negativos que se presentan, ya que estos pacientes tienen una orina más diluída<sup>5</sup>. Por esta razón se recomienda a estos niños realizar un sedimento de orina.

En la infancia el diagnóstico de ITU se confirma mediante la realización de un urocultivo de una muestra de orina estéril, ya que es necesario realizar un diagnóstico preciso por las implicaciones que tiene sobre el seguimiento del paciente y pruebas complementarias a solicitar.

Un cultivo de orina positivo requiere el crecimiento de un solo germen en una cantidad significativa, lo cual se basa en el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro (UFC/ml).

En una muestra de orina estéril, el crecimiento de más de 10.000 UFC es muy sugestivo de ITU y el de más de 100.000 UFC es diagnóstico de ITU con una

probabilidad del 95% de Infección, de acuerdo a varias publicaciones<sup>49-50,56,64</sup>. Recuentos altos de UFC muestran mayor especificidad pero menor sensibilidad y viceversa.

El hallazgo de más de un microorganismo en el urocultivo sugiere contaminación.

El método de recolección de orina es muy importante para el diagnóstico de una ITU en niños.

En lactantes, quienes no controlan su esfínter urinario, el método de elección para obtener una muestra de orina estéril es el sondaje vesical. Igualmente la recogida “al acecho” está aceptada como método de recogida fiable<sup>5</sup>.

La utilidad de las muestras de orina recogidas por bolsa plástica adhesiva, es que permite descartar una infección urinaria, si la tira de orina y el sedimento urinario de la muestra tomada son negativos.



## **FACTORES DE RIESGO DE PIELONEFRITIS**

Aproximadamente entre el 50% y el 75% de los niños con ITU febril desarrollan pielonefritis<sup>1,2,3,5,52</sup>.

La pielonefritis es el factor de riesgo más importante para desarrollar afectación renal permanente o cicatriz, la cual se puede asociar en la vida adulta a alteraciones como hipertensión arterial, disminución de la tasa de filtración glomerular, proteinuria y complicaciones durante la gestación<sup>4-10</sup>. Entre un 15% y un 51% de los pacientes con pielonefritis desarrollan cicatriz renal<sup>3-8</sup>.

Por lo tanto la identificación de los niños con ITU febril que tienen pielonefritis, es muy importante ya que nos permite determinar aquellos con riesgo de desarrollar cicatriz con el fin de realizarles estudios complementarios y seguimiento.

Al revisar la literatura se encuentra que los principales factores de riesgo para presentar pielonefritis en niños con infección urinaria febril son:

- Edad: la pielonefritis es más frecuente en niños menores de 2 años de vida, siendo más prevalente en varones menores de 3 meses de edad; igualmente es más frecuente en niñas preescolares con síndrome de disfunción miccional y reflujo vesicoureteral (RVU) grado leve-moderado.
- Presencia de alteraciones en la ecografía renal (prenatal o postnatal).
- Presencia de anomalías nefrourológicas (principalmente RVU y uropatía obstructiva).

### ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

- Infección urinaria recurrente.
- Antecedentes familiares de uropatía.
- Retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento antibiótico.
- Otros factores como virulencia bacteriana y respuesta inflamatoria individual de cada paciente<sup>16-20</sup>.

## **PRUEBAS DE IMAGEN EN INFECCIÓN URINARIA FEBRIL**

Los protocolos de estudio a los niños con una primera ITU febril incluyen la realización de una ecografía renal con el objetivo de determinar anomalías anatómicas y estructurales, dilatación de la vía excretora urinaria, alteraciones en la ecogenicidad del parénquima renal y de la perfusión que sugieran un proceso inflamatorio agudo o pielonefritis <sup>64,74</sup>.

El diagnóstico clínico de los niños con ITU febril que tienen pielonefritis no es fácil. Hasta el momento la Gamagrafía renal con Tc-99m Acido Dimercaptosuccínico (DMSA) realizada en la etapa aguda de la enfermedad (primeros 5-7 días) es considerada el método diagnóstico estándar o “patrón oro” de pielonefritis <sup>11-15</sup>. Sin embargo ésta es cara, irradia y requiere de la disponibilidad de una Unidad de Medicina Nuclear que no siempre está accesible en los Servicios de Pediatría.

Hace algunos años, los protocolos de tratamiento y estudio de niños con una primera ITU febril incluían la realización de una DMSA precoz (realizada durante los siete primeros días de la enfermedad), con el fin de determinar los niños con afectación renal aguda o pielonefritis y a quienes se les debía realizar estudios de imagen complementarios para descartar anomalías nefrourológicas <sup>5,6,11-15,42</sup>.

Solamente a aquellos niños con DMSA precoz alterada, se les realizaban otras pruebas como la uretrocistografía retrógrada seriada (CUMS) para descartar RVU. Igualmente, a estos niños se les realizaba seguimiento clínico y, según la evolución y otros factores de riesgo, se realizaban otros estudios complementarios <sup>5,6,11-15,42</sup>.

En los niños con DMSA aguda normal, la probabilidad de RVU significativo es poca y la probabilidad de desarrollar cicatriz renal es mínima<sup>42-45</sup>.

Posteriormente algunos protocolos de ITU febril en niños, recomendaron la realización de una DMSA tardía a todos los niños menores de 2 años con una primera ITU febril.

Estos protocolos se basaban en que el principal factor de riesgo para desarrollar afectación renal permanente o cicatriz era la pielonefritis y que los pacientes con RVU de bajo grado presentaban bajo riesgo de presentar pielonefritis y en consecuencia de desarrollar cicatriz renal.

Por lo tanto el principal objetivo en el estudio de niños con una primera ITU febril, es determinar cuáles tienen pielonefritis, porque éstos son los que tienen mayor riesgo de desarrollar cicatriz renal, de presentar uropatías (RVU) y a quienes se debe realizar pruebas de imagen complementarias, así como realizar seguimiento y tratamiento para prevenir el daño renal crónico<sup>43-45</sup>.

## **MARCADORES BIOLÓGICOS DE PIELONEFRITIS**

En los últimos años se han publicado estudios que valoran diferentes marcadores biológicos predictivos de pielonefritis en niños con infección urinaria febril. Los más relevantes son los siguientes:

- leucocitos en sangre,
- velocidad de eritrosedimentación VSG,
- proteína C reactiva PCR,
- procalcitonina sérica PCT,
- interleuquina 6 y 8 en sangre y orina;
- microalbuminuria,
- enzimas tubulares (N-Acetilglucosaminidasa NAG) en orina,
- Otros marcadores urinarios: proteínas de bajo peso molecular PBPm, cistatina,  $\alpha$  1-microglobulina y  $\beta$  2-microglobulina<sup>21-30</sup>.

Los marcadores inflamatorios agudos como VSG, PCR y leucocitos en sangre no permiten diferenciar entre niños con pielonefritis e ITU baja.

Los estudios que han evaluado los leucocitos como marcador predictivo de pielonefritis, han encontrado resultados controvertidos al respecto.

Rui-Ying Su y cols. encontraron que los leucocitos  $\geq 15.000/\text{mm}$  tenía una sensibilidad de 57%, especificidad de 44%, VPP de 46% y VPN de 55%<sup>147</sup>.

Otros estudios han utilizado diferentes puntos de corte de leucocitos,  $< 10.000/\text{mm}$ ,  $10.000-15.000$ ,  $15.000-20.000$  y  $> 20.000$ . Se ha encontrado para los leucocitos  $15.000-20.000$  un OR de 3,1 (IC 95% 1,9-5,1) y para  $\geq 20.000/\text{mm}$  un OR de 4,9 (IC 95% 2,9-8,3).

La PCR es un marcador inflamatorio con valor predictivo de afectación renal, pero tiene baja especificidad por lo que limita su utilidad clínica<sup>23</sup>. Los estudios realizados reportan una sensibilidad de la PCR con un valor de corte de 20 mg/L (2,0 mg/dl) del 94,4% y una especificidad del 31,9%<sup>23</sup>.

Los niveles de procalcitonina (PCT), un 116-aminoácido propéptido de la calcitonina sin actividad hormonal, están elevados en pacientes con infecciones graves y se han descrito en diversos estudios como un marcador precoz de infección bacteriana que se correlaciona con su gravedad.

Estudios previos, han evaluado los niveles de PCT, comparados con los de PCR, para predecir afectación renal en niños con ITU febril<sup>23,33,34</sup>. Estos estudios han hallado que la concentración sérica de PCT, determinada mediante test inmunoluminométrico cuantitativo o un test semicuantitativo rápido, permite diagnosticar pielonefritis con una sensibilidad del 70,3% al 94,1% y una especificidad del 82,6% al 89,7-93,6%<sup>23,31-34</sup>.

Los estudios de Benador y cols. y Pecile y cols., mostraron una correlación alta y significativa entre los niveles elevados de PCT y la gravedad de la afectación renal determinada por escalas y grados de alteración gamagráficos<sup>23,33</sup>.

En el estudio de Pecile y cols., se analizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo VPP y valor predictivo negativo VPN de diferentes valores de

corte de PCT (0.5, 0.8 y 1.0 ng/ml) y se vio que el valor de corte de 0.8 ng/ml fue el más discriminativo, con una sensibilidad y especificidad del 83,3% y 93,6% respectivamente; un VPP del 93,7% y un VPN del 83%<sup>23</sup>.

Los estudios más recientes de Leroy y cols. (2013), demuestran que la PCT  $\geq$  0,5 ng/ml es un buen marcador para predecir pielonefritis con un OR de 7,9 (IC 95% 5,8 – 10,9), con una sensibilidad de 71% y especificidad de 72%<sup>146</sup>.

El estudio de Rui-Ying Xu y cols. (2014), encontró que la PCT  $\geq$  1,0 ng/ml tenía una sensibilidad de 90,4% y especificidad de 88% para predecir afectación renal aguda, mientras que la PCR  $\geq$  2,0 mg/dl tenía una sensibilidad de 85,7% y especificidad de 48%<sup>147</sup>.

Estos últimos estudios indican que la PCT es un mejor marcador de pielonefritis que la PCR.

Otras investigaciones han evaluado la presencia conjunta de PCT y PCR. Un valor  $\geq$  0,85 ng/ml y  $\geq$  3,5 mg/dl respectivamente, parece ser un buen marcador de pielonefritis con una sensibilidad de 78% (IC 95% 57-91) y especificidad de 100 (IC 95% 88-100)<sup>52</sup>.

Las proteínas de bajo peso molecular (PBPM) y la microalbúmina presentes en orina se han descrito como marcadores de afectación renal en niños con ITU.

En condiciones normales el 99% de las PBPM filtradas son reabsorbidas por el túbulo. Por tanto, un incremento en la excreción urinaria de éstas es sugestivo de enfermedad tubular.

De las PBPM, la  $\alpha$  1-microglobulina y  $\beta$ -2 microglobulina, son las que más se han estudiado.

Algunos estudios evidencian relación entre la excreción urinaria de  $\alpha$  1-microglobulina y la pielonefritis aunque ésta no estaba confirmada con gamagrafía en fase aguda en todos los casos<sup>35,37,38</sup>.

Sin embargo otros estudios, con poco número de pacientes, no han encontrado esta misma relación<sup>30,36</sup>. Se han comunicado resultados contradictorios similares en relación a la  $\beta$ -2 microglobulina<sup>30,36,40</sup>.

En el estudio de González Rodríguez y cols. no se encontró relación entre estas proteínas en orina y la afectación gamagráfica de los niños con ITU febril<sup>30</sup>.

La microalbuminuria es considerada un marcador precoz de afectación glomerular. Normalmente una pequeña fracción de ésta se filtra por el glomérulo y se reabsorbe posteriormente en el túbulo proximal.

La afectación glomérulo-intersticial en la inflamación aguda de la pielonefritis explica la albuminuria presente en los niños afectados<sup>30,39,41</sup>. Varios estudios demuestran la relación entre ITU con alteración gamagráfica en fase aguda (pielonefritis) y albuminuria<sup>35,39,40,41</sup>.

La disminución en la capacidad de concentración urinaria máxima (osmolaridad máxima < 800 mOsm/Kg) después de la prueba de restricción hídrica también es sugestiva de pielonefritis<sup>5,49,52</sup>.

El 83% de los niños con alteraciones en la DMSA en fase aguda presentan osmolaridad urinaria máxima reducida<sup>52</sup>.

Otros parámetros analizados en la orina (NAG, IL-8) son poco precisos para confirmar o descartar pielonefritis en niños.



### ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

La IL-6 > 15 pg/ml en orina parece ser un buen marcador de afectación renal aguda con un CPP de 6,6<sup>52</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

Hasta el momento no se han publicado estudios sobre el uso de una escala que permita predecir el riesgo de presentar pielonefritis en niños con ITU febril.

En el 2000 Oostenbrink y cols. publicaron un estudio en el que se presenta una escala para predecir la presencia de RVU en niños con ITU<sup>46</sup>.

En dicho estudio se realizó un análisis logístico de multivariantes del cual se derivó una escala de riesgo que incluyó la edad, sexo, historia familiar, PCR y resultado de ecografía.

Estos autores proponían que a pacientes con bajas puntuaciones de riesgo no se les realizara CUMS ya que la probabilidad de presentar RVU era mínima.

Dicha escala tenía una sensibilidad del 100% para predecir todos los grados de RVU con sólo 17% de especificidad, y 100% de sensibilidad para un predecir  $RVU \geq$  grado III con una especificidad del 38%.

Leroy y cols. publicaron en el 2006 un estudio de cohorte retrospectivo que investigaba la reproductibilidad de la escala propuesta por Oostenbrink y cols.<sup>47,48</sup>.

En este estudio dicha escala presentó una alta sensibilidad, pero una baja especificidad para predecir RVU después de una primera ITU febril en niños.

En la actualidad, las publicaciones y consensos con respecto al estudio y seguimiento de niños con una primera ITU febril, enfatizan la importancia de detectar aquellos que presentan pielonefritis aguda, ya que ésta es el mayor factor de riesgo asociado a cicatriz renal independiente de la presencia o no de RVU.

Si tenemos en cuenta que la DMSA en fase aguda es la prueba estándar para realizar el diagnóstico de pielonefritis, pero que no está disponible en todos los Centros Hospitalarios, además de que irradia y es cara, es de gran importancia la investigación de una escala o Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP) que permita predecir qué niños con una primera ITU febril tienen un riesgo elevado de presentar pielonefritis.

A estos niños se les realizarían otras pruebas de imagen complementarias como la CUMS para descartar la presencia de RVU, DMSA tardía para valorar la presencia de cicatriz renal y se les realizaría seguimiento y tratamiento para prevenir el daño renal crónico.

Por otro lado, a aquellos pacientes con bajo riesgo de presentar pielonefritis no se les realizarían estudios de imagen complementarios, sólo en caso de presentar una segunda infección urinaria.

Con esta aproximación clínica se pretende racionalizar el uso de las pruebas diagnósticas de imagen en niños con una primera ITU febril, según las recomendaciones actuales de los consensos y protocolos de estudio de los niños con Infección Urinaria.

**OBJETIVOS**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

## **GENERALES**

- ❑ Determinar cuáles son los marcadores biológicos que mejor predicen los niños con ITU febril que presentan pielonefritis diagnosticada mediante DMSA en fase aguda.
- ❑ Construir una escala o Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP) para predecir qué niños con ITU febril tienen alto riesgo de presentar pielonefritis.

## **ESPECÍFICOS**

- ❑ Determinar la capacidad para predecir pielonefritis de cada una de las variables incluidas en el estudio: edad, sexo, días de evolución de la fiebre, temperatura, ecografía prenatal, antecedente familiar de uropatía, germen, ecografía renal y power doppler en fase aguda, leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT, microalbuminuria,  $\beta$ -2 microglobulina (en orina) y osmolaridad urinaria.
- ❑ Desarrollar un Índice de Riesgo de Pielonefritis, que incluya los aspectos clínicos, resultados de laboratorio y de pruebas de imagen realizados a los niños con una primera ITU febril. Determinar su sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CPP y CPN para predecir los niños con ITU febril que tienen alto riesgo de presentar pielonefritis.



**HIPÓTESIS**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

- Hipótesis 1 (H1): La alteración de los siguientes parámetros de laboratorio se correlacionan con afectación renal aguda (pielonefritis) durante una ITU febril en niños: leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT, microalbuminuria, osmolaridad urinaria y  $\beta$ -2 microglobulina (en orina), con una sensibilidad y especificidad del 80-85%.
  
- Hipótesis 2 (H2): El Índice de Riesgo de Pielonefritis desarrollado, nos permitirá predecir qué niños con ITU febril tienen alto riesgo de presentar pielonefritis aguda, con una sensibilidad y especificidad aproximada del 85-90%.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo, observacional y analítico.

## **POBLACION**

Niños y niñas de entre 1 mes y 2 años de vida, que consultan en servicios de urgencias hospitalarios y que reciben un diagnóstico de primera infección urinaria febril.

## **MUESTRA**

Se realizó un muestreo consecutivo sin aleatorización de todos los niños entre 1 mes y 2 años de vida que acudieron a urgencias de los Hospitales participantes en el estudio y que cumplieron los criterios de participación en el mismo.

Se incluyeron en el estudio a los niños, entre 1 mes y 2 años de vida, que consultaron en urgencias de los Hospitales Santa Caterina de Salt, Girona y Juan XXIII de Tarragona, con diagnóstico de una primera infección urinaria febril, durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de noviembre del 2010 hasta el 1 de marzo del 2013.

## **Criterios de inclusión**

- Niños y niñas entre 1 mes y 2 años de vida con diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) febril, confirmada mediante un urocultivo con

aislamiento de 100.000 Unidades Formadores de Colonias (UFC) de un solo germen, en una muestra de orina estéril, tomada por sondaje vesical.

- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  axilar.

### **Criterios de exclusión**

- Niños y niñas que hubiesen recibido antibiótico antes del ingreso.
- Niños y niñas con antecedente de nefropatía o proteinuria.
- Niños y niñas con malnutrición.
- Niños y niñas con alteración de la función renal y disminución del filtrado glomerular (FG).
- Niños y niñas con antecedente de ITU.
- Niños y niñas con antecedente de pielonefritis y/o cicatriz renal.

### **Diagnóstico de pielonefritis**

Se definió el diagnóstico de pielonefritis como la presencia de alteraciones en la captación cortical renal y/o funcionamiento renal detectado mediante DMSA en fase aguda.

## **Cálculo del tamaño de muestra**

Se calculó el tamaño de la muestra necesario con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad del Índice de Riesgo construido.

Para conseguir determinar una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% en una prueba diagnóstica como el Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP), con una precisión del 15% y asumiendo que el 50% de los pacientes con ITU desarrollaran pielonefritis, se determinó que era necesario incluir 45 pacientes.

## **DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS**

### **Pruebas de laboratorio**

#### Urocultivo:

Las muestras de orina fueron cultivadas en una placa de agar cromogénico y en MacConkey usando la técnica estándar. Las placas fueron incubadas a 37°C durante 24 horas, y la bacteria fue identificada usando el método estándar.

#### Hemograma:

Fue realizado mediante la técnica de citometría de flujo o principio Coulter. Se utilizó un Contador Coulter HMX.

- Leucocitos: se determinó el número absoluto de leucocitos/ $\mu$ L
- Neutrófilos: se determinó el número absoluto de neutrófilos/ $\mu$ L

#### Proteína C Reactiva (PCR):



Se determinó mediante el método inmunoturbidimétrico con el equipo Cobas Integra 400 plus. Las unidades de lectura fueron mg/dl.

Procalcitonina (PCT):

Se utilizó inmunocromatografía con tarjeta semicuantitativa. Las unidades fueron informadas en ng/ml.

Osmolaridad urinaria:

Se determinó mediante el método de vaporización-condensación utilizando el osmómetro de presión de vapor modelo 5520, vapro pressure osmometre 5520. Las Unidades usadas fueron mOsm/Kg.

Microalbuminuria:

Se realizó mediante turbidimetría con el equipo Cobas Integra 400 plus. Las Unidades usadas fueron mg/dL.

$\beta$  2-microglobulina (orina):

Se determinó mediante quimioluminiscencia con el equipo Immulite 2000. Se reportaron las Unidades en mg/dL.

## **Pruebas de imagen**

### **Ecografía renal**

Realizada por un radiólogo entrenado en ecografía pediátrica, quien no tuvo conocimiento del resultado de la DMSA. Se utilizó un ecógrafo Siemens Antares, con una Sonda sectorial de 7,5 mHz y una sonda Doppler.

#### Informe:

Se registró la siguiente información:

- Tamaño renal.
- Estructura y morfología renal: ecogenicidad, diferenciación cortico medular, grosor del parénquima en ambos polos renales.
- Dilatación de la vía excretora: grado I-V de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Urología Fetal<sup>152</sup>.

#### Dilataciones pielocaliciales

- Grado 0 Sin hidronefrosis
- Grado I Visualización de la pelvis sin dilatación calicial
- Grado II Visualización de la pelvis con algún cáliz dilatado
- Grado III Dilatación de la pelvis y todos los cálices
- Grado IV Dilatación pielocalicial con parénquima adelgazado

#### Dilatación ureteral (1/3 medio)

- Grado I Diámetro anteroposterior < 7 mm
- Grado II Diámetro anteroposterior entre 7-10 mm
- Grado III Diámetro anteroposterior > 10 mm

- ❑ Otras alteraciones: engrosamiento de la pared piélica y del uréter proximal (> 6 mm).
- ❑ Vejiga: paredes, tamaño, residuo postmiccional.
- ❑ Cambios compatibles con pielonefritis:
  - ninguno
  - hiperecogenicidad del seno renal
  - hiperecogenicidad triangular
  - engrosamiento de la pared de la pelvis renal y uréter proximal
  - pionefrosis (ocupación del sistema colector dilatado por material ecogénico)
  - incremento del tamaño renal
  - colección o masa (absceso)
  - disminución o ausencia del flujo vascular en el estudio Power Doppler

## **DMSA**

La realización e interpretación de la prueba fue realizada por un mismo especialista en cada uno de los Centros Hospitalarios que participaron en el estudio. Estos especialistas fueron ciegos al resultado de la ecografía renal.

La DMSA se realizó 2 a 3 horas después de la administración de una dosis i.v. de Tc<sup>99</sup>DMSA, obteniéndose imágenes de ambos riñones en proyección

posterior y ambas oblicuas posteriores utilizando una gamma cámara modelo Philips Forte, matriz 256 x 256, zoom 1.0-1.5 y 300 000 cuentas por imagen.

Se aplicaron las siguientes dosis de Tc-99m Acido Dimercaptosuccínico:

niño  $\leq$  10 Kg (factor 0,27)=  $3 \times 0,27 = 0,81$  mCi

niño de 12 kg (factor 0,32)=  $3 \times 0,32 = 0,96$  mCi

niño de 20 kg (factor 0,46)=  $3 \times 0,46 = 1,38$  mCi

Se efectuó análisis visual de las imágenes y cuantificación de la función diferencial.

Los criterios de interpretación se basaron en las últimas guías norteamericanas y europeas de Medicina Nuclear Pediátrica<sup>76,77,80</sup>.

La interpretación del resultado de la prueba fue clasificada según los siguientes parámetros:

- 0) Normal o afectación dudosa
- 1) Afectación unilateral unifocal
- 2) Afectación bilateral unifocal
- 3) Afectación unilateral multifocal
- 4) Afectación bilateral multifocal

- 0) Normal (funciones relativas de entre el 45-55%)
- 1) Afectación funcional unilateral (riñón con  $<45\%$  de la función relativa)
- 2) Afectación funcional bilateral (signos gammagráficos de insuficiencia renal bilateral).

Se definió el diagnóstico de pielonefritis como la presencia de alteraciones en la captación cortical renal y/o funcionamiento renal detectado mediante DMSA realizada durante los primeros cinco días de la ITU. Esto incluyó las clasificaciones previamente descritas como 1 a 4 .

## **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

### **Variables descriptivas generales**

- Edad en meses.
- Sexo.
- Ecografía prenatal: alteración estructural; dilatación de la vía excretora-hidronefrosis Grado I-V (dilatación piélica < 10 mm, 10-15 mm, > 15 mm; dilatación pielocalicial; dilatación ureteral).
- Antecedente familiar de uropatías (familiares de primer grado).
- Tiempo de evolución de síntomas (fiebre) al momento del diagnóstico, ingreso e inicio del tratamiento.
- Temperatura-fiebre: al momento de la consulta y valoración médica.
- Germen: E. coli o diferente a E. coli
- Cada marcador biológico al momento de la consulta y valoración médica.
- Resultado de la ecografía renal: informe adjunto en descripción de los instrumentos.
- Resultado de la DMSA: informe adjunto en descripción de los instrumentos

**Variables específicas**

- Fiebre
- Leucocitos en sangre
- Neutrófilos en sangre
- Proteína C Reactiva (PCR)
- Procalcitonina (PCT)
- Microalbuminuria
- Osmolaridad urinaria
- $\beta$ 2 microglobulina en orina

## **PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS**

Se incluyó en el estudio a todos los niños menores de 2 años con una impresión diagnóstica de una primera ITU febril, que consultaron en los Servicios de Urgencias de Pediatría de los Hospitales participantes, previo firma del consentimiento informado por los padres.

Durante la primera visita al Servicio de Urgencias se tomó una muestra de orina estéril recolectada por sondaje vesical, para la realización del sedimento de orina, urocultivo, microalbuminuria,  $\beta$  2-microglobulina y osmolaridad urinaria.

Igualmente se tomó una muestra de sangre para la realización del hemograma, PCR y PCT.

A aquellos pacientes en los que no fue necesario el ingreso hospitalario, se les pautó tratamiento antibiótico oral según protocolo del Servicio de Pediatría y se les citó por Urgencias o Consulta externa a las 48 horas para valorar el resultado del urocultivo.

Si se confirmaba el diagnóstico de ITU febril, se les solicitaba la ecografía renal y DMSA, siempre y cuando ésta última se fuese a realizar durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre.

En los pacientes que se ingresaron para tratamiento hospitalario, se valoró el resultado del urocultivo a las 48 horas del ingreso. A quienes se confirmó el diagnóstico de ITU, se les solicitó ecografía renal y DMSA, las cuales fueron realizadas durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre.

A todos los pacientes ingresados, se les citó a los 7 días por Consulta Externa para seguimiento y valoración.

La información de cada paciente fue recolectada en el formulario de recolección de datos (ver Anexo A). Dicho formulario incluyó la siguiente información:

- Edad en meses.
- Sexo.
- Informe de la ecografía prenatal.
- Antecedente familiar de uropatías (familiares de primer grado).
- Tiempo de evolución de síntomas (fiebre) al momento de la visita.
- Temperatura al momento de la consulta y valoración médica.
- Germen: E. coli o diferente a E. coli
- Leucocitos en sangre
- Neutrófilos en sangre
- PCR
- Procalcitonina
- Microalbuminuria
- Osmolaridad urinaria
- $\beta$  2-microglobulina en orina
- Resultado de la ecografía renal
- Resultado de la DMSA

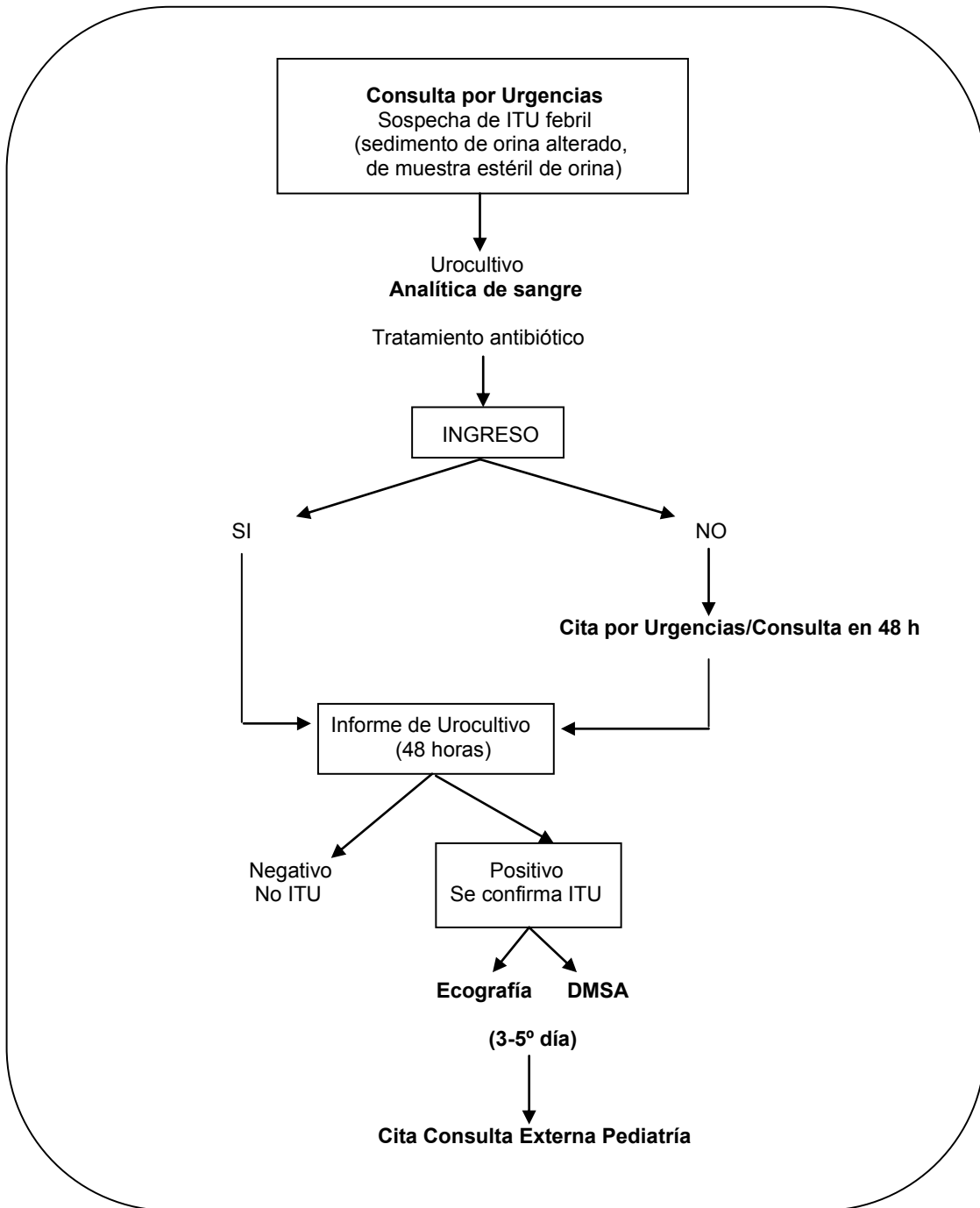
Se procedió a recolectar la información en la respectiva base de datos para el posterior análisis estadístico.

Durante todo el desarrollo del protocolo de estudio se respetó todos los aspectos éticos, de confidencialidad y calidad descritos en el mismo. Ninguno de los padres participantes en el estudio, solicitó la exclusión del mismo durante su desarrollo.



**PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

En la figura siguiente se presenta el algoritmo del protocolo para la inclusión y recogida de datos de los pacientes participantes.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Análisis descriptivo**

Se realizó el análisis descriptivo para todas las variables del estudio, utilizando técnicas de análisis de datos cuantitativos (medidas de tendencia central y de dispersión) y cualitativos (medidas de frecuencia absoluta y relativa).

Se describieron los datos generales y estratificados de aquellas variables con relevancia clínica.

### **Análisis inferencial**

**H<sub>1</sub>:** Se analizó la significación estadística para predecir pielonefritis de cada una de las variables incluidas en el estudio

**H<sub>2</sub>:** se construyó un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente la presencia/ausencia de pielonefritis y como variables independientes las características clínicas, los marcadores biológicos y prueba de imagen.

Se construyó un modelo siguiendo un proceso paso a paso con el objetivo de incluir aquellas variables con mayor validez predictiva.

Se construyó una curva ROC, se calculó el área bajo la curva y se determinó el punto de corte óptimo en términos de sensibilidad y especificidad.

A partir del punto de corte se aplicó en la muestra de participantes con el objetivo de determinar su sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CPP y CPN.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS**

Este protocolo de investigación fue aprobado el 23 de marzo del 2010 por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Instituto de Asistencia Sanitaria (CEIC-IAS).

La identidad de los pacientes no figuró en los formularios de recolección de la información y fueron identificados mediante un código personal formado el número de inclusión.

Los investigadores se comprometieron a seguir el Código de Buenas Prácticas Científicas.

Se realizó un proceso de auditoría aleatorizada entre el 10-15% de los formularios de recogida de la información de los pacientes participantes, con el objetivo de garantizar la calidad de los datos.

En el presente estudio, a los niños con ITU febril que ingresaron al Hospital no se les realizó ningún procedimiento adicional al que se realizaba en ese momento a dichos pacientes, en cuanto a la toma de muestra para analítica de sangre y de orina.

La gammagrafía renal DMSA se realizó en los primeros cinco días del diagnóstico inicial de ITU febril.

El protocolo en ese momento de nuestro Servicio de Pediatría incluía la realización de esta prueba a todo niño menor de 2 años que ingresaba con diagnóstico confirmado de ITU febril.

Si el Hospital participante en el estudio, no incluía esta prueba en el protocolo diagnóstico del niño menor de 2 años con ITU febril, se solicitó el consentimiento informado a los padres para la realización de la misma como parte del protocolo de Investigación.

A los niños con ITU febril que no se ingresaron para tratamiento hospitalario, se les realizó la analítica de sangre que, en algunos casos, según criterio clínico del pediatra, también se hubiera realizado, independientemente de que el niño se incluyera o no al protocolo del estudio.

En los casos en que no había indicación clínica de realizar la analítica de sangre, se solicitó el consentimiento informado a los padres para realizarla.

El consentimiento informado se solicitó a los padres para que la información del paciente fuese ingresada en la base de datos, bajo estrictas normas de confidencialidad, y para realizar la DMSA y analítica de sangre, en los casos en que estas pruebas no estaban incluidas en el protocolo diagnóstico del niño con ITU febril.

## **RESULTADOS**

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En este estudio prospectivo participaron dos Centros Hospitalarios, el Hospital Santa Caterina del Instituto de Asistencia Sanitaria IAS, en Salt Girona, y el Hospital Juan XXIII del Instituto Catalán de la Salud ICS, en Tarragona.

Cuarenta y cinco niños cumplieron los criterios de inclusión, lo cual representa el 100% de la muestra.

Se excluyeron 6 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión pero en los que les faltaba alguna de las pruebas complementarias. Fue necesario excluir 5 pacientes porque la DMSA no se pudo realizar durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre, debido a dificultades administrativas, especialmente en niños ingresados durante fines de semana o festivos.

El análisis se basó en 34 pacientes (75%).

El protocolo del estudio determinaba incluir a aquellos niños que no se ingresaban y a quienes se les haría seguimiento por el Servicio de Urgencias o por Consulta Externa a las 48 horas.

Sin embargo, no se incluyó a ninguno de los niños que no se ingresaron para tratamiento hospitalario, porque no fue posible realizar la ecografía renal y DMSA durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre.

## RESULTADOS DESCRIPTIVOS

### Características de la población

La media de edad de los pacientes fue de 4,0 meses (DE=3,3; Rango=1-14). El 61,8 % (n=21) tenía entre 1 y 3 meses de edad, el 17,6% (n=6) entre 3 y 6 meses, el 17,6% (n=6) entre 6 y 12 meses y el 2,9% (n=1) entre 12 y 24 meses. Solamente el 38,2% (n=13) de los pacientes eran mayores de 3 meses.

**Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 -3 meses	21	61,8	61,8
3 - 6 meses	6	17,6	79,4
6 – 12 meses	6	17,6	97,1
12- 24 meses	1	2,9	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 2. Distribución de los pacientes según grupos de edad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 -3 meses	21	61,8	61,8
> 3 meses	13	38,2	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

El 67,6 % (n=23) fueron hombres y el 32,4% (n=11) mujeres.

Al analizar la distribución según sexo y edad, el 85,7% de los niños de 1 a 3 meses (n=18) fueron varones, mientras que el 61,5% (n=8) de los mayores de 3 meses, fueron mujeres.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes según sexo**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
niño	23	67,6	67,6
niña	11	32,4	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

### **Etiología de la Infección Urinaria**

*Escherichia coli* (E. coli) fue aislado en el 94,1% (n=32) de los pacientes. En 2 pacientes (el 5,9%), se aislaron otros gérmenes Gram negativos (*Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*).

**Tabla 4. Frecuencia de microorganismos aislados en los pacientes con ITU febril**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
E. coli	32	94,1	94,1
Distinto E. coli	2	5,9	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	



### **Diagnóstico de pielonefritis**

Solamente el 11,7% (n=4) de los niños ingresados con ITU febril presentaron alteraciones en la ecografía renal sugestivas de pielonefritis aguda.

Sin embargo el 61,8% (n=21) presentaron pielonefritis confirmada mediante la alteración en la DMSA aguda.

**Tabla 5. Frecuencia de alteraciones en la ecografía en fase aguda**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Cambios de PNF	4	11,8	11,8
Sin cambios de PNF	30	88,2	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 6. Frecuencia de pielonefritis en los niños con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Pielonefritis	21	61,8	61,8
Sin pielonefritis	13	38,2	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

## ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

Al analizar la frecuencia de pielonefritis por grupos de edad, se encontró mayor frecuencia de ésta en los mayores de 3 meses.

El 83,3% (n=5) de los pacientes entre 3 y 6 meses, entre 6 y 12 meses y el único paciente mayor de 12 meses, presentaron pielonefritis. Mientras que en el 47,6 % (n=10) de los pacientes entre 1 y 3 meses de edad se confirmó la pielonefritis.

**Tabla 8. Frecuencia de pielonefritis por grupos de edad**

		Grupos de edad				
		1-3 meses	3-6 meses	6-12 meses	12-24 meses	Total
<b>Pielonefritis no</b>	Recuento	11	1	1	0	13
	%	52,4	16,7	16,7	0,0	38,2
<b>si</b>	Recuento	10	5	5	1	21
	%	47,6	83,3	83,3	100,0	61,8
<b>Total</b>	Recuento	21	6	6	1	34
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

La mayoría de los pacientes, el 29,4% (n=10) presentaron pielonefritis con afectación unilateral unifocal.

El 14,7% (n=5) presentaron afectación unilateral multifocal, el 11,8% (n=4) afectación bilateral multifocal y el 5,9% (n=2) afectación bilateral unifocal.

**Tabla 9. Frecuencia de la afectación pielonefrítica en los pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Normal	13	38,2	38,2
Afectación unilateral unifocal	10	29,4	67,6
Afectación bilateral unifocal	2	5,9	73,5
Afectación unilateral multifocal	5	14,7	88,2
Afectación bilateral multifocal	4	11,8	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

La mayoría de los pacientes, el 88,2% (n=30), presentaron una función renal (FR) normal en la DMSA en fase aguda. El restante 11,8% (n=4) presentaron afectación de la FR de forma unilateral.

**Tabla 10. Distribución de la función renal en la DMSA en los pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
FR normal	30	88,2	88,2
Disminución unilateral de la FR	4	11,8	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

## **Características de las variables estudiadas**

### **Ecografía prenatal y antecedentes familiares de uropatía**

Solamente un paciente (2,9%) presentaba alteración en la ecografía prenatal (ectasia menor de 10 mm) y sólo el 8,8% (n=3) presentaban antecedentes familiares de uropatía.

**Tabla 11. Frecuencia de alteraciones en la ecografía prenatal en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Normal	33	97,1	97,1
Ectasia < 10 mm	1	2,9	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

**Tabla 12. Frecuencia de antecedentes familiares de uropatía en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Con antecedentes familiares	3	8,8	8,8
Sin antecedentes familiares	31	91,2	100,0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>	

### **Días de evolución de la fiebre**

El 35,3% (n=12) de los pacientes presentaban menos de un día de evolución de la fiebre, el 47,1% (n=16) entre 1 y 2 días y el 17,6% (n=6) más de 2 días. La media de horas de fiebre fue de 30,8 horas (DE=24,4; Rango 2-76).

**Tabla 13. Distribución de días de evolución de la fiebre en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>&lt; 1 día</b>	12	35,3	35,3
<b>1 – 2 días</b>	16	47,1	82,4
<b>&gt;2 días</b>	6	17,6	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	

### **Temperatura al momento del ingreso**

La mayoría de los pacientes, el 61,8% (n=21), presentaban en el momento del ingreso una temperatura entre 38 y 39°C.

Solamente el 26,5% (n=9) tenían más de 39°C y el 11,8% (n=4) menos de 38°C.

La media de la temperatura fue de 38,7°C (DE=0,95; Rango 36-41).

**Tabla 14. Distribución de la temperatura en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>&lt; 38°C</b>	4	11,8	11,8
<b>38-39°C</b>	21	61,8	73,5
<b>&gt;39°C</b>	9	26,5	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	

### **Ecografía renal en fase aguda**

En cuanto a la frecuencia de alteraciones en la ecografía renal, el 26,5% (n=9) de los pacientes tenían alteraciones descritas como ectasias, alteraciones estructurales o cambios sugestivos de pielonefritis.

**Tabla 20. Frecuencia de alteraciones en la ecografía renal en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Normal	25	73,5	73,5
Alterada	9	26,5	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	

## **Leucocitos y neutrófilos**

Respecto a los resultados de las analíticas sanguíneas, la distribución de la frecuencia de la leucocitosis fue homogénea.

El 38,2% (n=13) de los pacientes tenían menos de 15.000 leucocitos/ $\mu$ L, el 35,3% (n=12) tenían entre 15.000 a 20.000 y el 26,5% (n=9) tenían más de 20.000.

La media de leucocitos/ $\mu$ L fue de 17.008 (DE=1741; Rango 4964-31300).

La media de neutrófilos absolutos/ $\mu$ L fue de 8879 (DE=4942; Rango 1495-18780).

**Tabla 15. Frecuencia de leucocitosis en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>&lt; 15000/<math>\mu</math></b>	13	38,3	38,2
<b>15000 - 20000/<math>\mu</math></b>	12	35,3	73,5
<b>&gt;20000/<math>\mu</math></b>	9	26,5	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	

## **Proteína C reactiva (PCR)**

En cuanto a la PCR, la mayoría de los pacientes, el 61,8% (n=21), la tenían por encima de 4,0 mg/dl, mientras que el 20,6% (n=7) entre 2,0 y 4,0 mg/dl y solamente el 7,6% (n=6) la tenían por debajo de 2,0 mg/dl.

La media de la PCR fue de 7,4 mg/dl (DE=6,4; Rango 0,1-24).

**Tabla 16. Distribución de valores de la PCR en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>&lt; 2,0 mg/dl</b>	6	17,6	17,6
<b>2,0 – 4,0 mg/dl</b>	7	20,6	38,2
<b>&gt;4,0 mg/dl</b>	21	61,8	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	

### **Procalcitonina (PCT)**

El 50% (n=17) de los pacientes tuvieron una PCT menor de 0,5 ng/ml. En el 35,3% (n=12) la PCT fue mayor de 0,8 ng/ml y en el 14,7% (n=5) fue de entre 0,5 y 0,8 ng/ml.

La media de la PCT fue de 1,5 ng/ml (DE=2,8;Rango 0,07-12,6).

**Tabla 17. Distribución de valores de la PCT en pacientes con ITU febril**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>&lt; 0,5 ng/ml</b>	17	50,0	50,0
<b>0,5 – 0,8 ng/ml</b>	5	14,7	64,7
<b>&gt;0,8 ng/ml</b>	12	35,3	100,0
<b>Total</b>	34	100,0	



### **Osmolaridad Urinaria**

La media de la osmolaridad urinaria en los pacientes fue de 251,7 mOsm/Kg (DE=153,9; Rango 41-869).

### **Marcadores urinarios: albuminuria, $\beta$ 2 microglobulina, índice albúmina/ $\beta$ 2 microglobulina, índice de albúmina/ $\beta$ 2 microglobulina**

La media de la albuminuria fue de 189,8 mg/L (DE=309,5; Rango 5,1-1310).

La media de  $\beta$ 2 microglobulina fue de 3,7 mg/L (DE=7,2; Rango 0,04-30).

La media del índice de albúmina/  $\beta$ 2 microglobulina fue de 212,4 (DE=345;Rango 1,45-1637).

La media del índice albúmina/creatinina fue de 10,4 (DE=15,1; Rango 0,2-46,8).

En la tablas 18 y 19 se presentan las descripciones estadísticas de la media, DE y Rango de los valores de laboratorio, así como de las variables cuantitativas de edad, horas de evolución de la fiebre y temperatura.

## Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril

**Tabla 18. Descripción de los resultados analíticos y de las características clínicas en niños con ITU febril**

VARIABLES CUANTITATIVAS	Media	DE
Edad (meses)	4,08	3,29
Evolución de la fiebre (horas)	30,82	24,47
Temperatura (°C)	38,77	0,95
Leucocitos (/μ)	17008,65	7141,85
Neutrófilos (/μ)	8879,21	4942,54
PCR (mg/dl)	7,40	6,40
PCT (ng/ml)	1,53	2,80
Osmolaridad (mOsm/Kg)	251,74	153,98
Albuminuria (mg/L)	189,86	309,56
B2 microglobulina (mg/L)	3,77	7,27
Albúmina/β2 microglobulina	212,48	346,02
Albúmina/creatinina	10,42	15,10

**Tabla 19. Descripción de los resultados analíticos y de las características clínicas en niños con ITU febril**

VARIABLES CUANTITATIVAS	Mínimo	Máximo
Edad (meses)	1,00	14,00
Evolución de la fiebre (horas)	2,00	76,00
Temperatura (°C)	36,00	41,00
Leucocitos (/μ)	4964,00	31300,00
Neutrófilos (/μ)	1495,00	18780,00
PCR (mg/dl)	0,10	24,00
PCT (ng/ml)	0,07	12,68
Osmolaridad (mOsm/Kg)	41	869,00
Albuminuria (mg/L)	5,1	1310,00
B2 microglobulina (mg/L)	0,04	30,00
Albúmina/β2 microglobulina	1,45	1637,50
Albúmina/creatinina	0,2	46,8

## RESULTADOS ANALÍTICOS

### Variables predictivas de pielonefritis

Todas las variables fueron analizadas mediante un modelo de análisis bivariante.

Se determinó la significación estadística mediante una  $p \leq$  de 0,05 de las pruebas chi cuadrado y U de Mann-Whitney.

Las variables asociadas significativamente con pielonefritis fueron la edad, evolución de la fiebre, la PCR y PCT.

Se realizó un modelo de regresión logística y se seleccionaron las variables que incrementaron el riesgo de pielonefritis.

Las variables que se encontraron relacionadas con pielonefritis fueron: leucocitos, neutrófilos y PCR.

**Tabla 21. Resultados del modelo de regresión logística binaria multivariante\***

	Wald test	p	OR	IC 95%
Edad (meses)	2,936	0,087	1,534	0,940-2,503
Evolución fiebre (horas)	0,000	0,983	0,99	0,93-1,07
T <sup>a</sup> enDx (°C)	3,611	0,057	8,361	0,936-74,731
Leucocitos/ $\mu$	4,323	<b>0,038</b>	1,001	1,000-1,002
Neutrófilos/ $\mu$	4,478	<b>0,034</b>	0,999	0,997-1,000
PCR (mgdl)	4,908	<b>0,027</b>	1,489	1,047-2,118
PCT (ng/ml)	0,81	0,36	3,2	0,25-41,3

\*Variable dependiente: pielonefritis sí/no

**Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril**

En la tabla 22 podemos observar la significación estadística de cada una de las variables.

**Tabla 22. Relación entre pielonefritis y todas las variables**

Variable	Pielonefritis		p
	Si	No	
<b>Sexo</b> n (%)			
Niño	13 (56,5)	10 (43,5)	0,363
Niña	8 (72,7)	8 (27,3)	
<b>Edad</b> (en meses), media (DE)	5,0 (3,6)	2,5 (1,8)	<b>0,018</b>
<b>Germen</b> n (%)			
E. coli	20 (62,5)	12 (37,5)	0,724
Diferente a E. coli	1 (50)	1 (5)	
<b>Evolución de la fiebre</b> (en horas), media (DE)	37,6 (24,6)	19,7 (20,5)	<b>0,027</b>
<b>Temperatura</b> (en °C), media (DE)	39,1 (0,6)	38,2 (1,1)	0,082
<b>Ecografía prenatal</b> n (%)			
Normal	21 (63,6)	12 (36,4)	0,197
Anormal	0 (0)	1 (100)	
<b>Antecedentes familiares de uropatía</b> n(%)			0,154
Si	3 (14,3)	0 (0)	
No	18 (85,7)	13 (100)	
<b>Ecografía renal en fase aguda</b> n (%)			
Normal	14 (56)	11 (44)	0,249
Anormal	7 (77,8)	2 (22,2)	
<b>Leucocitos</b> (en / $\mu$ L), media (DE)	18220 (7415)	15050 (6473)	0,181
<b>Neutrófilos</b> (en / $\mu$ L), media (DE)	9779 (4879)	7424 (4876)	0,181
<b>PCR</b> (en mg/dl), media (DE)	9,7 (6,6)	3,5 (3,6)	<b>0,002</b>
<b>PCT</b> (en mg/dl), media (DE)	2,2 (3,4)	0,4 (0,4)	<b>0,010</b>
<b>Osmolaridad urinaria</b> (en mOsm/Kg), media (DE)	275,8 (174,1)	212,7(109,3)	0,529
<b>Albuminuria</b> (en mg/dl), media (DE)	111,6 (179,8)	316,2 (426,2)	0,169
<b><math>\beta</math>2 microglobulina</b> (en mg/dl), media (DE)	5,10 (9,0)	1,63 (1,3)	0,861
<b>Albúmina/ <math>\beta</math>2 microglobulina</b> media (DE)	157,29 (226,1)	301,63 (479,6)	0,205

## **Construcción del Índice de Riesgo**

Se construyó un Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP) basado en un modelo de acumulación de déficits.

El IRP incluyó las variables asociadas a pielonefritis en el análisis bivariante y de regresión logística: edad, evolución de la fiebre, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT. Se incluyó la temperatura en el IRP por tener una asociación, en el modelo regresión logística con una  $p$  de 0,057 y un OR de 8,3 además de que ésta se menciona en la literatura como un factor predictivo de riesgo de pielonefritis en niños con ITU.

A cada una de estas variables se le asignó una puntuación entre 0 y 2 puntos. El rango de puntuación del índice fue de 0 a 12 puntos.

**Tabla 23. Índice de Riesgo de Pielonefritis**

<b><u>Edad:</u></b> 1 punto: 1-3 meses 0 puntos: > 3 meses
<b><u>Fiebre:</u></b> 0 puntos: < 38°C 1 punto: 38-39°C 2 puntos: > 39°C
<b><u>Días de evolución fiebre:</u></b> 0 puntos: < 1 día 1 punto: 1-2 días 2 puntos: > 2 días
<b><u>Leucocitos:</u></b> 0 puntos: < 15.000 1 punto: 15-20.000 2 puntos: >20.000
<b><u>Neutrófilos:</u></b> 0 puntos: < 10.000 1 punto: >10.000
<b><u>PCR:</u></b> 0 puntos: < 2,0 mg/dl 1 punto: 2,0-4,0 mg/dl 2 puntos: > 4,0 mg/dl
<b><u>Procalcitonina:</u></b> 0 puntos: < 0,5 ng/ml 1 punto: 0,5-0,8 ng/ml 2 puntos: > 0,8 ng/ml

### **Determinación de los puntos de corte del IRP**

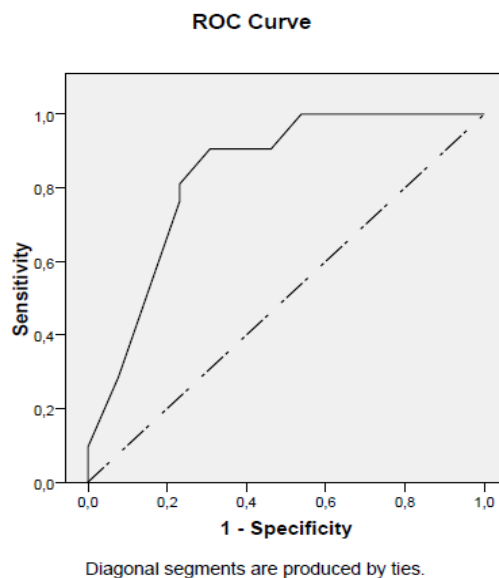
Se realizó el ajuste de una curva ROC para determinar los puntos de corte óptimos del IRP.

El área bajo la curva ROC fue de 0,835 (IC 95%=0,683-0,988), lo cual indica que la precisión global del IRP es aceptablemente alta (exactitud del 83,5%).

Se determinó el punto de corte óptimo en 5 puntos.

Este punto de corte presenta una sensibilidad del 81,0 %, especificidad del 76,9 %.

**Gráfico 1. Curva ROC del Índice de Riesgo de Pielonefritis**



**Área bajo la curva ROC 0,835 (IC 95%=0,683-0,988)**

*Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril*

**Tabla 24. Tabla del área bajo la curva ROC**

IC 95%				
Area	DE	p	Mínimo	Máximo
0,835	0,078	0,01	0,683	0,988

**Tabla 25. Punto de corte del Índice de Riesgo de Pielonefritis**

Positivo si mayor o igual a	Sensibilidad	1 - Especificidad
0,00	1,00	1,00
1,50	1,00	0,69
2,50	1,00	0,53
3,50	0,95	0,46
4,50	0,95	0,30
<b>5,50</b>	<b>0,81</b>	<b>0,23</b>
6,50	0,76	0,23
7,50	0,52	0,15
9,00	0,28	0,07
10,50	0,09	0,00
12,00	0,00	0,00

### **Aplicación del IRP en la muestra**

Aplicamos el IRP a la muestra. El punto de corte de 5 puntos presentó una sensibilidad del 82,1 % (IC 95%: 64,94-100), especificidad del 81,8% (IC 95%:54,48-100), VPP 90,4 (IC 95%: 75,5-100), VPN 69,2 (IC 95%: 40,3-98,1), CPP 4,5 (IC 95%: 1,2-16,1), CPN 0,21 (IC 95%: 0,08-0,54).

Un niño con un IRP de 5 o más puntos, tiene una probabilidad 5 veces mayor de tener pielonefritis que un niño con un IRP menor de 5.

La probabilidad de que un niño con pielonefritis tenga un IRP menor de 5 puntos es del 21 %.

**Tabla 26. Tabla de contingencia para valorar la aplicación del IRP en niños con ITU febril**

<b>IRP 5 puntos</b>	<b>Enfermos</b>	<b>Sanos</b>	<b>Total</b>
<b>Positivo</b>	19	4	23
<b>Negativo</b>	2	9	11
<b>Total</b>	21	13	34



**Tabla 27. Resultados de la evaluación del IRP (5 puntos) como predictivo de pielonefritis en niños con ITU febril**

<b>%</b>	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad</b>	82,61	64,94 – 100,00
<b>Especificidad</b>	81,82	54,48 – 100,00
<b>Índice de validez</b>	82,35	68,07 – 96,64
<b>VPP</b>	90,48	75,54 – 100,00
<b>VPN</b>	69,23	40,30 – 98,17
<b>Prevalencia</b>	67,65	50,45 – 84,84
<b>Índice de Youden</b>	0,64	0,37 – 0,92
<b>CPP</b>	4,54	1,28 – 16,14
<b>CPN</b>	0,21	0,08 – 0,54

Al analizar el IRP menor de 5 puntos y de 5 o más puntos, versus pielonefritis sí / no, podemos observar que el 90,5 % de los niños con un IRP mayor o igual a 5 tenían pielonefritis, mientras que el 69,2 % de los que tenían un índice menor de 5 no la presentaban. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ).

**Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril**

---

**Tabla 28.** Tabla de contingencia para valorar el resultado de la capacidad discriminativa del IRP en niños con ITU febril.

5 o más puntos					
		0,00	1,00	Total	
Pielonefritis	no	Recuento	9	4	13
	%	69,2	30,8	100,0	
	si	Recuento	2	19	21
	%	9,5	90,5	100,0	
Total	Recuento	11	23	34	
	%	32,4	67,6	100,0	

$p=0,001$  (Test exacto de Fisher)

## **DISCUSIÓN**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

## **SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

Este estudio prospectivo se planteó como un proyecto de investigación multicéntrico, con la participación de diferentes Hospitales de Catalunya, a los cuales se presentó el protocolo de investigación.

La principal limitación para la participación en el mismo, fue que la mayoría de los Hospitales no incluían la realización de la DMSA en fase aguda en el protocolo de estudio de niños con una primera ITU febril. En aquellos Hospitales donde ésta se realizaba, no se tenía estandarizada la técnica para realizar la procalcitonina (PCT).

Por lo tanto, el estudio se realizó en los Servicios de Pediatría de los Hospitales Santa Caterina de Salt, Girona y Hospital Juan XXIII de Tarragona entre el 1 de noviembre del 2010 y el 1 de marzo del 2013.

El protocolo incluía a todos los niños menores de 2 años con una primera ITU febril que acudían a los Servicios de Urgencias de los Centros Hospitalarios participantes en el estudio.

Se planificó realizar una visita de seguimiento a las 48 horas a aquellos niños que no ingresaban para tratamiento hospitalario, con el fin de solicitar la DMSA en fase aguda a aquellos con diagnóstico de ITU confirmada (urocultivo de una muestra de orina tomada por sondaje vesical, con 100.000 UFC de un solo germen).

No fue posible realizar la DMSA durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre en los niños que no ingresaron al Hospital, debido a problemas administrativos y logísticos.

Por esta razón, sólo se incluyeron en el estudio a los niños con una primera ITU febril que ingresaron para tratamiento hospitalario.

Esto crea un sesgo de selección de muestra, pues la mayoría de los niños que se ingresan habitualmente para tratamiento hospitalario, son lactantes menores de 3 meses y aquellos con afectación clínica moderada a grave.

El diagnóstico de ITU se realizó mediante el aislamiento de 100.000 o más Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de un solo germen, en una muestra de orina estéril (tomada por sondaje vesical).

Para el diagnóstico de ITU es fundamental obtener una muestra de orina no contaminada. Para lactantes y niños no continentales, el sondaje vesical es el método de elección<sup>5,6,50,52,137</sup>.

Las técnicas de laboratorio empleadas para realizar las pruebas complementarias de sangre y orina (hemograma, PCR, PCT, microalbuminuria,  $\beta$ 2 microglobulina en orina y osmolaridad urinaria), así como las unidades de lectura de éstas, fue la misma en los dos Centros Hospitalarios que participaron en el estudio. Esto permite que los resultados de estas puedan ser analizados de forma homogénea.

La ecografía renal y power doppler se realizó durante los primeros 5 días del inicio de la fiebre, por dos radiólogos de cada Centro Hospitalario, siguiendo el protocolo de lectura e informe descrito en el protocolo de investigación.

Se utilizaron los mismos equipos con igual resolución de imagen. Se realizaron imágenes longitudinales y transversales a los riñones con abordaje lateral y prono.

Aunque se estandarizó la información de la ecografía de acuerdo a las clasificaciones internacionales al respecto, el factor operador dependiente de esta técnica, es un aspecto a tener en cuenta debido a que ésta fue realizada por dos equipos diferentes de radiólogos.

Los criterios ecográficos usados como sugestivos de pielonefritis fueron los descritos en la literatura y fueron los siguientes: incremento de tamaño renal focal o generalizado; alteración de la ecogenicidad del parénquima (áreas hipo o hiperecogénicas); pérdida de la diferenciación córtico-medular, y engrosamiento del urotelio en la pelvis y/o del uréter. Además del hallazgo de una zona focal hipovascular en el mapeo renal con Doppler color<sup>74</sup>.

La DMSA fue realizada con equipos de megacámara similares y con la misma técnica en cada uno de los Centros Hospitalarios. Fue realizada e interpretada por un especialista en cada uno los Hospitales, con el objetivo de minimizar las diferencias en el momento de la lectura de la misma.

Los criterios usados para el diagnóstico de pielonefritis fueron los estandarizados en la literatura internacional: áreas focales corticales hipocaptantes, defectos corticales, aumento de volumen localizado en un área afectada y aumento de volumen difuso de un riñón con múltiples defectos<sup>74-76</sup>.

Se rotuló el número de alteraciones corticales y su localización por unidad renal y se consideró función diferencial relativa normal entre el rango 45-55%.

## **DESCRIPCION DE LA POBLACION**

Se incluyeron en el estudio 34 niños entre 1 mes y 2 años de vida con diagnóstico confirmado de ITU febril.

La mayoría de los niños con ITU febril fueron menores de 3 meses (61,8%; 21) con una media de edad de 4,0 meses. Sólo se incluyó en el estudio un paciente entre 12 y 24 meses.

El hecho de incluir en el estudio sólo a los pacientes que requirieron ingreso hospitalario para tratamiento, creó este sesgo en el estudio.

Debido a esto, no podemos extrapolar los resultados del presente estudio a toda la población de niños menores de 2 años con una primera ITU febril.

Sin embargo, la presencia de una primera ITU febril en un lactante, especialmente en aquellos menores de 6 meses, es un factor de riesgo para presentar uropatía asociada a ésta y afectación renal cicatricial posterior.

Es precisamente en estos niños, en quienes necesitamos una herramienta clínica que nos permita discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar pielonefritis aguda, con el fin de realizar sólo a estos pacientes las pruebas de imagen complementarias y seguimiento recomendado en las Guías Nacionales e Internacionales<sup>52,13</sup>.

En este sentido, es útil el desarrollo y aplicación del Índice de Riesgo de Pielonefritis (IRP) en los niños en este rango de edad.

De igual manera, es importante destacar que se deben realizar estudios de investigación para validar la significación estadística del IRP, que incluyan niños entre 1 mes y 2 años de edad con una primera ITU febril.



El 67,8% (23 pacientes) fueron hombres. La mayoría de los niños menores de 3 meses eran hombres (85,7%; 18), mientras que a partir de esta edad, la mayoría eran mujeres (61,5%; 8). Estos resultados concuerdan con lo descrito en la literatura al respecto<sup>4,5,6,49,52</sup>.

*E. coli* fue el germen aislado en el 94,1% de los pacientes (31), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura, donde se reporta entre un 80 a 91% de aislamiento de dicho germen en niños con ITU<sup>49,58,83</sup>. Ninguno de los otros microorganismos Gram negativos, llega a causar por sí solo el 5% de las ITUs<sup>83</sup>.

El 11,7 % (4) de los niños ingresados con ITU febril presentaron alteraciones en la ecografía renal sugestivas de pielonefritis aguda. Este porcentaje es bajo si tenemos en cuenta que el 61,8% de los pacientes tuvieron pielonefritis.

Al analizar el resultado de la ecografía renal y power doppler en los niños con pielonefritis (21), sólo el 9,5% (2) tenían alteraciones sugestivas de ésta.

Este porcentaje es menor a lo descrito en otros estudios donde se menciona que las alteraciones en la ecografía renal están presentes en el 25% de los pacientes con pielonefritis aguda<sup>81</sup>.

Así mismo, diversos estudios demuestran que el uso del power doppler aumenta el rendimiento de esta prueba, aumentado su sensibilidad y especificidad<sup>75,78-80</sup>.

Un factor que pudo influir en este resultado, es la edad de los pacientes, ya que en menores de 3 meses la técnica e interpretación de ésta puede tener más limitaciones que en niños de mayor edad, además de considerar el factor operador dependiente.

Nuestro resultado confirma que la ecografía renal y power doppler es poco sensible para detectar pielonefritis y que un resultado normal, no excluye su diagnóstico.

El 61.7 % de los pacientes (21) con ITU febril, presentaron Pielonefritis confirmada mediante la alteración en la DMSA en fase aguda (realizada en los primeros 5 días del inicio de la fiebre).

Este resultado es similar a lo reportado en la literatura. Entre el 50% y el 75% de los niños con ITU febril desarrollan pielonefritis<sup>1,2,3,84</sup>.

Comparativamente por edad, el 47,6 % (10) de los pacientes entre 1 y 3 meses de edad presentaron pielonefritis. Todos los niños entre 3 y 6 meses (4), el 75% de aquellos entre 6 y 12 meses (6) y el niño mayor de 12 meses presentaban pielonefritis.

La muestra niños es muy pequeña para sacar conclusiones sobre el riesgo de pielonefritis en niños con ITU febril según la edad.

La alta frecuencia de pielonefritis en niños mayores de 3 meses, se puede explicar debido a que los niños incluidos en el estudio mayores de esta edad, fueron aquellos que requirieron ingreso hospitalario para tratamiento, lo cual implica afectación clínica y/o analítica importante, presentación clínica atípica o larga evolución de los síntomas y de la fiebre al momento de la consulta. Estos factores están asociados a un mayor riesgo de pielonefritis.

## **VARIABLES ASOCIADAS A PIELONEFRITIS**

Las variables asociadas a pielonefritis, después de realizar un análisis bivariable fueron la edad, evolución de la fiebre, PCR y PCT ( $p < 0,05$ ).

Se realizó un modelo de regresión logística y se seleccionaron las variables que incrementaron el riesgo de pielonefritis, las cuales fueron los leucocitos, neutrófilos y PCR.

Aunque estas variables no presentaron un OR alto, fueron las que se encontraron asociadas a pielonefritis en nuestro estudio.

El pequeño número de niños de la muestra puede influir en estos resultados.

Estos hallazgos concuerdan con los estudios publicados hasta el momento con relación a los marcadores de pielonefritis en niños con una primera ITU febril.

La edad se menciona como un factor de riesgo para presentar pielonefritis en niños menores de 1 año, especialmente en menores de 3 meses de vida<sup>3,4,7</sup>.

Sin embargo hay estudios, como el de Ansari y cols., que encontraron la edad  $\geq 18$  meses como predictivo de pielonefritis<sup>143</sup>, mientras que en otros estudios, el de Huang y cols., no encontraron la edad como factor de riesgo para desarrollarla<sup>120</sup>.

En nuestro estudio la edad fue una variable asociada a pielonefritis (OR 1.48; IC 95% 0,94 a 25).

La mayoría de los pacientes fueron menores de 3 meses, sólo se incluyó un paciente mayor de 12 meses, y aquellos entre 3 y 12 meses presentaban afectación clínica importante por lo cual se indicó su ingreso hospitalario.

Esto produce un sesgo debido a que en nuestro estudio la edad mayor a 3 meses se asoció a mayor riesgo de pielonefritis, lo cual puede ser explicado porque la muestra sólo incluyó pacientes ingresados hospitalariamente. Estos resultados no se pueden extrapolar a la población de todos los niños mayores de 3 meses.

La presencia de fiebre  $\geq 38-38,5^{\circ}\text{C}$ , leucocitosis  $\geq 15.000/\mu\text{l}$ , PCR  $\geq 2,0$  mg/dl, PCT  $\geq 0,5$  ng/ml y osmolaridad urinaria baja son considerados marcadores de pielonefritis, con sensibilidad aceptable pero con baja especificidad<sup>52,74,140,142</sup>.

Se debe sospechar pielonefritis ante la presencia de fiebre elevada ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )<sup>52</sup> y ésta es incluida en varios estudios como marcador de afectación renal aguda<sup>4,74,124,143</sup>.

Sin embargo, solamente la presencia de fiebre como criterio de diagnóstico de pielonefritis tiene escasa validez, debido a que muestra, según los estudios, sensibilidades entre 64% y 87% y especificidades entre 40% y 64%<sup>141</sup>.

En nuestro estudio la fiebre se categorizó entre  $38^{\circ}\text{C}$  a  $39^{\circ}\text{C}$  y  $> 39^{\circ}\text{C}$ , y fue una variable predictiva de pielonefritis (OR 8,36; IC 95% 0,93 a 74,7).

La media de leucocitos/ $\mu\text{l}$  en los pacientes de nuestro estudio fue de 17.008 (DE=1741; Rango 4964-31300), y tuvo un OD de 1,00; IC 95% 1,000 a 1,002.

Aunque la leucocitosis, definida como  $\geq 15.000/\mu\text{l}$ , se ha encontrado asociada a mayor riesgo de pielonefritis, su baja especificidad ha limitado su uso aislado como predictor de ésta<sup>120,141,151</sup>.

Debido a esto, muy pocos estudios recientes la incluyen como marcador de afectación aguda renal.

Ansari y cols., la reportan en su estudio como un factor predictivo de pielonefritis con un punto de corte de 13.500/ $\mu$ <sup>143</sup>.

En otro estudio un valor >14.990/ $\mu$ l demostró una sensibilidad del 62% y especificidad de 63%<sup>120</sup>.

Hay pocos estudios sobre el número de neutrófilos como predictor de pielonefritis.

Uno de éstos, encontró una sensibilidad de 62% y especificidad de 63% a un punto de corte de 14,990/ $\mu$ <sup>120</sup>.

Otro estudio reporta un recuento de neutrófilos > 60% como factor asociado a cicatriz renal en niños con ITU<sup>139</sup>.

En nuestro estudio, los neutrófilos, con una media de 8879/ $\mu$ l (DE=4943; Rango:1495-18780), presentó un OR de 0,99; IC 95% 0,99 a1,00).

Los reactantes de fase aguda, PCR y PCT, son los marcadores con mayor predicción de afectación renal aguda, con numerosas publicaciones al respecto en los últimos años<sup>52,114,116,118,119,140,151</sup>.

Considerando como punto de corte de la PCR un valor de 2.0 mg/dl, su sensibilidad es aceptable (85%), pero tiene baja especificidad (19-60%)<sup>141,52</sup>.

En los últimos años se han publicado estudios en los cuales la PCT se ha demostrado como un mejor marcador de pielonefritis especialmente al aumentar su especificidad.

Valores de PCT > 0,5 ng/ml se asocian de forma estadísticamente significativa con un aumento del riesgo de PNA (OR 14,25; IC95% 4,70 a 43,23)<sup>52</sup>.

Diversos estudios reportan una sensibilidad entre el 70% a 100% y especificidad entre 70% a 97%<sup>142,144-7</sup>.

En nuestro estudio la PCR fue encontrada como variable asociada al riesgo de presentar pielonefritis (OR 1,48; IC 95% 1,04 a 2,1). Utilizamos un punto de corte de 2,0 mg/dl.

Encontramos que la PCT, con un punto de corte de 0,5 ng/ml, se asoció al riesgo de pielonefritis ( $p=0,01$ ) en el análisis bivalente, pero sin asociación significativa en el análisis de regresión logística.

Esto lo podemos justificar por el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, lo cual limita la interpretación de estos resultados.

Sin embargo estos hallazgos concuerdan con los estudios publicados hasta el momento con respecto a la asociación de estos reactantes de fase aguda con el riesgo de afectación renal.

En nuestro estudio no encontramos relación estadísticamente significativa entre germen, ecografía prenatal, antecedente familiar de uropatía, ecografía renal en fase aguda, osmolaridad urinaria, albuminuria y  $\beta 2$  microglobulina en orina.

Aunque la osmolaridad urinaria baja está asociada a afectación renal aguda, en nuestro estudio no encontramos ésta como factor asociado a pielonefritis<sup>52,74,149</sup>

La dificultad en la realización de una dieta seca, por la edad de los pacientes, fue una limitante en el estudio.

Llama la atención que la media de la osmolaridad urinaria fue baja (251,7 mOsm/Kg). Se ha de tener en cuenta que la mayoría de los pacientes fueron menores de 3 meses, en quienes la capacidad de concentración urinaria es menor.

Tampoco fue significativa la asociación de la albuminuria en nuestros pacientes. Lo cual concuerda con diferentes estudios en que se encuentra que

la albuminuria es poco precisa para confirmar o descartar afectación renal aguda, pudiendo existir interferencias analíticas como el pH urinario alcalino o la presencia de hematuria, lo cual es frecuente en la ITU<sup>30</sup>.

Por otro lado, la medición de la albuminuria en nuestros pacientes se realizó en el momento del ingreso, o sea, durante el período febril, lo cual puede afectar el resultado e interpretación de ésta.

Aunque la  $\beta 2$  microglobulina ha sido descrita en varios estudios como un buen marcador de pielonefritis, en nuestro estudio no encontramos relación entre ésta y afectación renal aguda<sup>30</sup>. Nosotros usamos el cociente albúmina/ $\beta 2$  microglobulina.

El no encontrar relación, podría justificarse por el pequeño número de pacientes incluidos, la edad de los mismos y la toma de la muestra de orina durante el período febril, lo cual elevaría la albuminuria asociada a fiebre y alteraría el índice albúmina/ $\beta 2$  microglobulina.

## **CONSTRUCCIÓN DEL ÍNDICE DE RIESGO**

Para la construcción del IRP se tuvo en cuenta las variables asociadas a pielonefritis y se realizó mediante un modelo de acumulación de déficits.

Las variables incluidas fueron la edad, temperatura, evolución de la fiebre, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.

A cada variable se le asignó una puntuación entre 0 y 2 puntos de acuerdo a la categorización realizada con base en los hallazgos descritos en la literatura al respecto.

Así, la edad se categorizó entre 1 a 3 meses y mayores de 3 meses.

Se le asignó una puntuación mayor (1 punto) a la edad de 1 a 3 meses, aunque en nuestro estudio ésta estuvo asociada a menor riesgo de presentar pielonefritis, teniendo en cuenta lo reportado en la literatura y en las Guías nacionales e internacionales, en las cuales se demuestra que la edad menor de 3 meses es un factor de riesgo para presentar afectación renal aguda.

La temperatura se categorizó en  $< 38^{\circ}\text{C}$ , entre  $38^{\circ}\text{C}$  y  $39^{\circ}\text{C}$  y  $> 39^{\circ}\text{C}$ .

La evolución de la fiebre en  $< 2$  días, entre 2 y 4 días,  $> 4$  días.

Los leucocitos en  $< 15.000/\mu\text{l}$ , entre  $15.000$  y  $20.000/\mu\text{l}$  y  $> 20.000/\mu\text{l}$ . Los neutrófilos en  $< 10.000/\mu\text{l}$  y  $\geq 10.000/\mu\text{l}$ .

La PCR en  $< 2,0$  mg/dl, entre  $2,0$  mg/dl y  $4,0$  mg/dl y  $> 4,0$  mg/dl.

La PCT en  $< 0,5$  ng/ml, entre  $0,5$  ng/ml y  $0,8$  ng/ml y  $> 0,8$  ng/ml.

El rango de puntuación fue del IRP fue de 0 a 12 puntos.

De acuerdo con los estudios realizados hasta el momento, los factores clínicos, de laboratorio y de pruebas de imagen, carecen de suficiente capacidad



discriminativa para ser empleados como únicos parámetros para predecir el riesgo de pielonefritis en niños con una primera ITU febril.

La combinación de los factores más significantes, puede mejorar la predictibilidad.

Es por esto que, al combinar estos factores y construir un Índice de Riesgo, podríamos tener una herramienta útil en la clasificación de los niños con mayor riesgo de pielonefritis y así racionalizar el uso de pruebas de imagen y estudios a realizar en éstos.

Hasta ahora no se ha realizado ningún Índice de Riesgo para predecir pielonefritis. Oostenbrink y cols. publicaron en el 2000 una Escala de decisión clínica para predecir la presencia de RVU en niños con una primera ITU febril, la cual ha sido validada por Leroy y cols. posteriormente<sup>46,47,115,117</sup>.

## **DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE CORTE Y APLICACIÓN DEL IRP**

El área bajo la curva ROC fue de 0,835 (IC 95% 0,683 a 0,988), lo cual representa una alta capacidad discriminativa (exactitud del 83,5%).

El punto de corte óptimo (5 puntos) presentó una aceptable sensibilidad (81,0%) y especificidad (76,9%).

Al aplicar el IRP al grupo de niños de nuestro estudio, a una puntuación de 5 puntos o más, presentó una sensibilidad del 82,6 % (IC 95%: 64,94-100), especificidad del 81,2% (IC 95%:54,48-100), VPP 90,4 (IC 95%: 75,5-100), VPN 69,2 (IC 95%: 40,3-98,1), CPP 4,5 (IC 95%: 1,2-16,1), CPN 0,21 (IC 95%: 0,08-0,54).

La sensibilidad y especificidad encontrada es bastante aceptable, especialmente en lo referente a la especificidad que es la principal limitación de los diferentes marcadores clínicos y biológicos como predictivos de pielonefritis. El IRP mejora la especificidad, si se compara con la de cada uno de los marcadores de forma aislada.

Igualmente, la capacidad discriminativa del IRP es aceptable, con un CPP de 4,5 y CPN de 0,21. Un niño con un IRP de 5 o más puntos, tiene una probabilidad 4,5 veces mayor de tener pielonefritis, que un niño con un IRP menor de 5. La probabilidad de que un niño con pielonefritis tenga un IRP menor de 5 puntos es del 21 %.

Aunque una prueba con un CPP < 5 y un CPN > 0,20 se considera poco precisa para confirmar o descartar pielonefritis, consideramos que la aplicación del IRP en una muestra mayor de niños puede validar estos resultados.

El uso del IRP identificó a 30,8% de los niños con ITU baja (cistitis) como alto riesgo de tener pielonefritis (IRP  $\geq$  5 puntos). Mientras que a 9,5% de los niños con pielonefritis, los identificó como de bajo riesgo (IRP < 5 puntos).

Este alto porcentaje de niños con ITU baja identificados como de alto riesgo de pielonefritis, puede ser explicado por el factor edad, ya que una edad de 1 a 3 meses puntúa más que los mayores de 3 meses y la mayoría de nuestros pacientes eran menores de 3 meses.

Los pacientes menores de 3 meses en nuestro estudio tuvieron menos frecuencia de pielonefritis que los mayores de 3 meses, probablemente porque éstos consultaron en las primeras horas de evolución de la fiebre, lo cual es un factor que se relaciona con menor riesgo de afectación renal aguda (inicio precoz de tratamiento antibiótico, en las primeras 24 a 48 horas del inicio de la fiebre).

Cuatro niños con pielonefritis (9,5%) fueron identificados con un bajo riesgo de la misma, al tener un IRP < 5 puntos.

Este porcentaje es levemente elevado, y también se refleja en el bajo VPN del índice (69,2%). Lo cual significa que un IRP negativo (< 5 puntos, bajo riesgo de pielonefritis) no descartaría la pielonefritis en un porcentaje considerable de niños.

### ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

El pequeño número de niños incluidos en el estudio puede alterar la validez del IRP, por lo tanto es necesario realizar estudios prospectivos que validen el índice y que incluyan un mayor número de niños.

**CONCLUSIONES**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

Los siguientes factores están asociados a un mayor riesgo de pielonefritis en niños con una primera infección urinaria febril: edad, evolución de la fiebre, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.

Los siguientes factores no se relacionaron con el riesgo de pielonefritis: sexo, microorganismo, ecografía prenatal, antecedentes familiares de uropatía, ecografía renal y power doppler en fase aguda, osmolaridad urinaria, albuminuria,  $\beta$ 2 microglobulina en orina.

Cada una de las variables estudiadas carece de suficiente capacidad discriminativa para ser empleada como el único parámetro predictivo de pielonefritis.

La construcción de un Índice de Riesgo de pielonefritis puede aumentar la capacidad discriminativa y ser empleado como parámetro predictivo de ésta.

Las variables incluidas en el IRP fueron: edad, temperatura, evolución de la fiebre, leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.

El IRP tiene una sensibilidad (82,6%), especificidad (81,2%), CPP (4,5) y CPN (0,21) aceptables e indica que puede ser un buen marcador de riesgo de pielonefritis en niños con una primera infección urinaria febril.

### ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

La aplicación de un IRP en la práctica clínica, puede ser una herramienta útil para los pediatras en el momento de tomar decisiones y para racionalizar el uso de pruebas de imagen y estudios diagnósticos a realizar en niños con una primera infección urinaria febril.

Es preciso realizar estudios con el fin de incrementar el tamaño de la muestra, lo cual permitirá depurar y ajustar el IRP.

Es necesario realizar estudios con el fin de validar el IRP como predictor de pielonefritis en niños entre 1 mes y 2 años de vida con una primera infección urinaria febril.



## **BIBLIOGRAFÍA**

***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

1. Lim R. Vesicouretral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. *Am J Radiol AJR*. 2009;192:1197-208.
2. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G et al. Value of Imaging Studies After a First Febril Urinary Tract Infection in Young Children: Data From Italian Renal Infection Study 1. *Pediatrics*. 2009;123(2):e239-e46.
3. Raszka WV, Khan O. Pyelonephritis. *Pediatrics in Review*. 2005;26:364-370.
4. García V, Santos F, Rodríguez B, editores. *Nefrología Pediátrica*, 2a Edición. Madrid. Aula Médica. 2006.
5. Hernández MR, Daza A, Marín SJ. Infección urinaria en el niño. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. 2008. Pags 53-73.
6. NICE Clinical guideline August 2007. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management.[en línea] [consulta el 15 mayo2009].Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>
7. Chang SL, Shorliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin N AM*. 2006;53:379-400.
8. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L et al. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to reduce Renal Scarring: Data From the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008;122(3):486-90.
9. Marks SD, Gordonl, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:9-17.
10. Marks SD. How have the past 5 years of research changed clinical practice in paediatric nephrology?. *Arch Dis Child*. 2007;92:357-61.
11. Hoberman A, Carron M, Hickey R, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2003;348:195-202.
12. Bauer R, Kogan BA. New Developments in the Diagnosis and Managment of Pediatric UTIs. *Urol Clin N Am*. 2008;35(1):47-58.
13. Lim R. Vesicouretral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. *Am J Radiol AJR*. 2009;192:1197-208.
14. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G et al. Value of Imaging Studies After a First Febril Urinary Tract Infection in Young Children: Data From Italian Renal Infection Study 1. *Pediatrics*. 2009;123(2):e239-e46.
15. Preda J, Jodal U, Sixt R, Stoklan E, Hansson S. Normal Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy Makes Voiding Cystourethrography Unnecessary after Urinary Tract Infection. *J Pediatric*. 2007;151:581-4.
16. Sahikh N, Morone NE, Bost JE, Farell MX. Prevalence of urinary tract infection in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:302-8.
17. Bauer R, Kogan BA. New Developments in the Diagnosis and Managment of Pediatric UTIs. *Urol Clin N Am*. 2008;35(1):47-58.

18. Bergman DA, Baltz RD, Colley JR, Goldberg MJ, Hickson GB, Horner CJ, Miles PV et al. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
19. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal Hydronephrosis as a Predictor of Postnatal Outcome: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2006; 118(2):586-93.
20. Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Matesanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr*. 2003;92:21-6.
21. Evidence-Based Pediatrics University of Michigan Department of Pediatrics. CPR and Procalcitonin Are Somewhat Useful in Diagnosing Pyelonephritis. May 10, 1999. [en línea] [consulta el 15 junio 2009]. Disponible en: <http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/cats/crp.htm>
22. Fretzayas A, Moustaki M, Gourgiotis D, Bossios A, Koukoutsakis P, Stavrinadis C. Polymorphonuclear Elastase as a Diagnostic Marker of Acute Pyelonephritis in Children. *Pediatrics*. 2000;105(2):e28-34.
23. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. *Pediatrics*. 2004;114(2):e249-54.
24. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL; Lee IC, Chen SM, Tasy GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-82.
25. Galanaskis E, Bitosir M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas N, Kalmanti M. Urine Interleukin-8 as a Marker of Vesicoureteral Reflux in Infants. *Pediatrics*. 2006;117(5):e863-7.
26. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(1):83-7.
27. Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tasy GJ. Interleukin-1 $\beta$  in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrology*. 2007;12(5):487-93.
28. Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, Abdollah GF. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children: a before-after study. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(4):193-6.
29. Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY; Lue KH. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):133-7.
30. González JD, Canalejo D, Martín JJ, García L, Rex C, González M, Cayuela A. Proteinuria in urinary infection and acute pyelonephritis in paediatric patients: can it replace scintigraphic studies in diagnostic localisation?. *Nefrología*. 2009;29(2):163-9.
31. Gervais A, Galletto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:507-11.
32. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:438-42.
33. Benador N, Siegris C-A, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998;102:1422-5.
34. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:409-12.

35. Linné T, Fitori O, Escobar-Billing R, Karlsson Q, Wiksta I, Aperia A et al. Functional parameters and 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:694-9.
36. Sandberg T, Cooper EH, Lidin-Janson G, Yu H. Fever and proximal tubular function in acute pyelonephritis. *Nephron.* 1985;41:39-44.
37. Everaert K, Raes A, Hoebeke P, Samijn W, Delanghe J, Vande Wiele C, et al. Combined use of alpha1-microglobulin and 99mTcDMSAscintigraphy in teh diagnosis and follow-up of acute pyelonephritis and cystitis in children. *Eur Urol.* 1998;34:486-91.
38. Mantur M, Kemoni H, Dabrowska M, Dabrowska J, Sobolewski S, Prokpowicz J. Alpha 1-microglobulin as a maker of proximal tubular damage in urinary tract infection in children. *Clin Nephrol.* 2000;53:283-7.
39. Abitbol CL, Chandar J, Onder AM, Nwobi O, Monaté B, Zilleruelo G. Profiling proteinuria in pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:995-1002.
40. Jacobson SH, Lindvall N, Lins LE. Renal size, glomerular function and urinary excretion of albumin and beta2-microglobulin in patients with renal scarring due to pyelonephritis. *Acta Med Scand.* 1987;222:261-6.
41. Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:705-8.
42. Pohl HG, Belman BA. The "Top-Down" Approach to the Evaluation of Children with Febrile Urinary Tract Infection. *Advances in Urology.* 2009;Article ID 783409:1-5.
43. Muga O, Oñate E, Sota I, Arruebarrena D, Ubetagoyena M, García C et al. Estudios por imagen en la primera infección urinaria con fiebre del lactante. Es necesaria la cistografía miccional?. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(6):521-5.
44. Ochoa CS, Formigo ER, Grupo Investigador. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(5):498-516.
45. Fernández MR, Martín PM. La gammagrafía renal (DMSA) precoz en niños menores de 1 año con un primer episodio de infección urinaria no permite predecir la existencia de RVU de alto grado (IV y V). *Evid Pediatr.* 2008;4:5.
46. Oostenbrink R, van der Heijden AJ, Moons KGM, et al. Prediction of Vesicoureteric Reflux in Childhood Urinary Tract Infection: A multivariate Approach. *Acta Paediatr.* 2000;89:806-10.
47. Leroy S, Marc E, Admsbaum, C, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Prediction of vesicoureteral reflux after a first febril urinary tract infection in children: validation of a clinical decision rule. *Arch Dis Child.* 2006;91:241-4.

## **Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril**

---

48. González de Dios J, Perdikidis Olivieri L. En niños con una primera infección de orina febril no es útil el empleo de una escala de decisión clínica para predecir la presencia de reflujo vesicoureteral. *Evid Pediatr.* 2006;2:35.
49. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:302-8.
50. Lorraine EB, Mattoo TK. Update on Childhood Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. *Semin Nephrol.* 2009;29(4):349-359.
51. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:967-1976.
52. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de las Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS:I+CS No 2009/01.
53. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982;69(4):409-12.
54. Iacobelli S, Bosante F, Guignard JP. Urinary tract infections in children. *Arch Pédiatrie.* 2009;16:1073-79.
55. Freedman AL. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol.* 2005; 173:949-54.
56. Chishti AS, Maul EC, Nazario RJ, Bennett JS, Kiessling SG. A guideline for the inpatient care of children with pyelonephritis. *Ann Saudi Med.* 2010; 30(5):341-49.
57. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med.* 2011;365:239-50.
58. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Iepage P, Hall M. Characteristics of First Urinary Tract Infection With Fever in Children. *Ped Infect Dis J.* 2011;30(5):371-4.
59. Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr C, Stein R. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology. *Paediatr Urol.* March, 2013:31-40.
60. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenelehner F, Wullt B. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. *Paediatr Urol.* March, 2013:42-49.

## ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

61. Shaik N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a Metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(4):302-8.
62. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. 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; 128:595-610.
63. Wan J, Skoog SJ, Hulbert WC, Casale AJ, Greenfield SP, Cheng EY, Peteers CA. Executive Committee, Section on Urology, American Academy of Pediatrics. Section on Urology Response to New Guidelines for the Diagnosis and Management of UTI. *Pediatrics.* 2012;129:e1051-1053.
64. Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. *Am Fam Physician.* 2012;86(10):940-946.
65. Buonsenso D, Cataldi L. Urinary tract infections in children: a review. *Minerva Pediatr.* 2012;62(2):145-157.
66. Habib S. Highlights for Management of a Child with a Urinary Tract Infection. *Int J Pediatrics.* 2012;1-6 (Article ID 943653).
67. Hewitt IK, Montini G. Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Italian J of Pediatrics.* 2011;37:57-59.
68. Koyle MA, Shifrin D. Issues in Febrile Urinary Tract Infection Management. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59:909-922.
69. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr.* 2012; 55(10):363-370.
70. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of Renal Scarring in Children With a First urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2010; 126 (6):1084-1091.
71. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, Abidari JM. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* (2011); 27:337-346.
72. Oh MM, Kime JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:565-570.
73. Chen MJ, Cheng HK, Chiou YY. Risk Factors for Renal Function in Primary Vesico-Ureteral Reflux Children: A Long-Term Follow-Up Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 8(2):e57954. Doi:10.1371/journal.pone.0057954

## **Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril**

---

74. Felipe Cavagnaro y col. Ecografía renal con doppler en el diagnóstico de pielonefritis aguda en niños. *Rev Chil Pediatr* 2011; 82 (5): 402-409.
75. Hitzel A, Liard A, Vera P, Manrique A, Menard JF, Dacher JN: Color and Power Doppler Sonography versus DMSA scintigraphy in acute pyelonephritis and in prediction of renal scarring. *J Nucl Med* 2002; 43: 27-32.
76. Mandell GA, Egli DF, Gilday DL, et al: Society of Nuclear Medicine procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual* August 2003; 195-8.
77. Piepz A, Ham H: Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Seminars Nucl Med* 2006; 36: 16-35.
78. Halevy R, Smolkin V, Bykov S, Chervinsky L, Sakran W, Koren A: Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 987-91.
79. Basiratnia M, Noohi AH, Lotfi M, Alavi MS: Power Doppler sonographic evaluation of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1854-7.
80. Stoggiani A, Nikolopoulos P, Oikonomou I, et al: Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and Tc-DMSA scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 685-90
81. Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics*. 28 (1): 255-77. doi:10.1148/rg.281075171 - Pubmed citation
82. Chen KC, Hung SW, Seow VK, et al; The role of emergency ultrasound for evaluating acute pyelonephritis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2011 Sep;29(7):721-4. Epub 2010 May 1.
83. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:91-108. AEPED.
84. Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in infants and children older than one month. *UpToDate*. Oct 30, 2013.
85. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Acute, management, imaging and prognosis. *UpToDate*. Literature review current through Jan 2014.
86. Molina-Cabañero. Manejo de la infección urinaria en urgencias. *An Pediatr Contin*. 2011(1):7-14.
87. Quigley R. Chronic Kidney Disease: Highlights for the General Pediatrician. *Intern J of Pediatrics*. 2012:1-5. Article ID 943904, doi:10.1155/2012/943904.



## ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

88. Jaukovic L et al. Renal Scintigraphy in Children with Vesicoureteral Reflux. *Indian J Pediatr.*2009;76(10):1023-1026.
89. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr.* 2012;55(10):367-70.
90. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2010; 126(6):1084-91.
91. Salo J. et al. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2001;128(5):840-7.
92. Iacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. Urinary tract infections in children. *Arch Pediatr.* 2009;16(7):1073-9.
93. Koyle MA et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int.*2011;27(4):337-46.
94. Peru H, et al. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(4):947-51.
95. Bell LE, Matto TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009;29(4):349-59.
96. Davis A, Obi B, Ingram M. Investigating urinary tract infections in children. *BMJ.* 2013;346:35-37. e8654.
97. Spencer JD et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. *J of Pediatr Urology.* 2012;8:72-76.
98. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic Evaluation of Children with Febrile Urinary Tract Infection: Bottom-Up, Top-Down, or None of the Above?. *Advances in Urology.* 2012;ID 716739, 8 pages. Doi:10.1155/2012/716739
99. Routh J, et al. Economic and Radiation Costs of Initial Imaging Approaches After a Child's First Febrile Urinary Tract Infection. *Clin Pediatr.* 2012;51:23. DOI: 10.1177/0009922811417294
100. Blanchais T, et al. Comparaison de deux protocoles de prise en charge des infections urinaires fébriles de l'enfant. *Arch of Pediatr.*2011;18:955-961.
101. Herz D., et al. 5-Year Prospective Results of Fimercapto-Succinic Acid Imaging in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Proof That the Top-Down Approach Works. *J of Urology.* 2010;184:1703-9.

102. Pohl HG and Belman BA. The "Top-Down" Approach to the Evaluation of Children with Febrile Urinary Tract Infection. *Advances in Urology*. 2009;ID 783409, 5 pages. Doi:10.1155/2009/7833409
103. Nakamura M et al. Abnormal Dimercapto-Succinic Acid Scan is a Predictive Factor of Breakthrough Urinary Tract Infection in Children with Primary Vesicoureteral Reflux. *J of Urology*. 2009;182:1694-98.
104. Doganis D et al. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:319-322.
105. Tekgül S et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *European Urology*. 2012;62:534-542.
106. Cooper SC. Individualizing Management of Vesicoureteral Reflux. *Nephro-Urol Mon*. 2012;4(3):530-534.
107. Drzewiecki BA, et al. Observation of Patients with Vesicoureteral Reflux Off Antibiotic Prophylaxis: Physician Bias on Patient Selection and Risk Factors for Recurrent Febrile Urinary Tract Infection. *J Urol*. 2012;188(4 Suppl):1480-1484.
108. Routh JC, et al. Vesicoureteral Reflux: Current Trends in Diagnosis, Screening, and Treatment. *European Urol*. 2012;62:773-782.
109. Peters CA, et al. Summary of the AUA Guideline of Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J of Urology*. 2010;184:1134-1144.
110. Alsaywid BS, et al. High Grade Primary Vesicoureteral Reflux in Boys: Long-TERM Results of a Prospective Cohort Study. *J of Urology*. 2010;184:1598-1603.
111. Hayashi Y, et al. Is antibiotic prophylaxis effective in preventing urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux?. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2010;8(1):51-58.
112. Peru H., et al. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *INT Urol Nephrol*. 2009;41:947-951.
113. Mathews R, et al. Controversies in the management of vesicoureteral reflux: The rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol*. 2009;5(5):336-341.
114. Leroy S, et al. Procalcitonin is a Predictor for High-Grade Vesicoureteral Reflux in Children: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Pediatr*. 2011;159:644-51.
115. Leroy S, et al. Prediction of Moderate and High Grade Vesicoureteral Reflux After a First Febrile Urinary Tract Infection in Children: Construction and Internal Validation of a Clinical Decision Rule. *J Urol*. 2012;187:265-271.

116. Ipek IO, Sezer RG, SEnkal E, Bozaykut A. Relationship Between Procalcitonin Levels and Presence of Vesicoureteral Reflux During First Febrile Urinary Tract Infection in Children. *J Urology*.2012;79(4):883-887.
117. Leroy S et al. Prediction of High-Grade Vesicoureteral Reflux after Pediatric Urinary Tract Infection: External Validation Study of Procalcitonin-Based Decision Rule. *PLoS ONE* 6(12):e29556.doi:10.1371/journal.pone.0029556.
118. Kotoula A, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:393-399.
119. Mantadakis E, et al. Serum Procalcitonin for Prediction of Renal Parenchymal Involvement in Children with urinary Tract Infections: A Meta-analysis of Prospective Clinical Studies. *J Pediatr*. 2009;155:875-81.
120. Huang DT, Huang FY, Tsai TC, et al. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*.2007;40(6):513-7.
121. Bigots S, et al. Apport du dosage de la procalcitonine pour le diagnostic de pyélonéphrite aiguë de l'enfant. *Arch Pediatr*.2005;12(7):1075-80.
122. Guven A, Kazdal HZ, Koyun M, Aydn F, et al. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin?. *Nucl Med Commun*. 2006;27(9):715-21.
123. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006; 36(5-6):276-82.
124. Robles García B, Rodríguez Fernández LM, Suárez Rodríguez MA, et al. Comparación de la utilidad de la fiebre y de algunos parámetros analíticos para el diagnóstico de pielonefritis aguda en niños. *Rev Esp Pediatr*.2005;61(5):358-63.
125. Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(3):429-33.
126. Tuerlinckx D, Vander BT, Glupczynski Y, Galanti L, et al. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection?. *Eur J Pediatr*. 2005;164(10):651-2.
127. Pérez Baena L, Alberto Alonso JR, González-Cerrato S, Ibáñez A, et al. Maximum urinary osmolality and urinary elimination of NAG and microalbuminuria in children diagnosed of acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):574-5.
128. Llera J, Carus M, Ruiz E. Evaluación de las ecografías renales prenatal y postinfección, en niños pequeños con un primer episodio de infección urinaria. *Arch Argent Pediatr*. 2009;104(4):328-32.

## ***Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril***

---

129. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, et al. The Swedish reflux trial in children: IV Renal Damage. *J Urol.* 2010;184(1):292.-7.
130. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection?. *Arch Dis Child.* 2009;94(4):278-81.
131. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini , et alt. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1199-204.
132. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, TAlenti E, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study1. *Pediatrics.* 2009;123(2):e239-46.
133. Shaikin H, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imagining and prognosis. *UpToDate* 2015.
134. Matto TJ, Greenfield SP. Management of vesicoureteral reflu. *UpToDate* 2015.
135. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de práctica clínica manejo del paciente con reflujo vesicoureteral primario o esencial. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2014.
136. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2367-76.
137. Stein R, Dogan H, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:546-558.
138. Bessa J, Carvalho FC, et al. Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Febrile Urinary Tract Infections in Children with Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Comparing Dilated to Non dilated Vesicoureteral Reflux. *J Urol.* 2015;193:1772-1775.
139. Pérez-Moneo AB, Ruiz-Canelo CJ. ¿Qué marcadores son útiles como predictores de cicatrices renales en niños con infección urinaria?. *Evid Pediatr.* 2015; 11:13.
140. Málaga Guerrero S. Evidencias científicas en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(5):431-4.
141. Ochoa Sangrador. Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2008;10 Supl 2:S39-64.

142. Bouguila J, Khalef I, Charfeddine B, Ben Rejeb M, et al. Comparative study of C-reactive protein and procalcitonin in the severity diagnosis of pyelonephritis in children. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(3):93-8.
143. Ansari GK, Modaresi EJ, Gholamrezanezhad A, Gholami A, et al. Predictors of abnormal renal cortical scintigraphy in children with first urinary tract infection: the importance of time factor. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42(4):1041-7.
144. Wacogne ID. Review: acute serum procalcitonin levels may indicate pyelonephritis in children with febrile UTIs. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(5):165-6.
145. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131(5):870-9.
146. Leroy S, Gervais A. Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection. *Arch Pediatr*. 2013; 20(1):54-62.
147. Rui-Ying X, Hua-Wei L, Ji-Ling L and Jun-Hua D. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol*. 2014;14:45.
148. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2(3): ofv098. doi: 10.1093/ofid/ofv098. eCollection 2015.
149. García-Nieto V, González-Cerrato S, Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Reyes-Millán B. Decreased concentrating capacity in children with febrile urinary tract infection and normal 99m Tc-dimercaptosuccinic acid scan: does medullonephritis exist ?. *World J Pediatr*. 2014;10(2):133-7.
150. Ghasemi K, Montazeri S, Pashazadeh AM, Javadi H, Assadi M. Correlation of 99m Tc-DMSA scan with radiological and laboratory examinations in childhood acute pyelonephritis: a time-series study. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):925-32.
151. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):1002-6.
152. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478-480.

**ANEXOS**

**ANEXO A: FORMULARIO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION**

**Marcadores biológicos y Escala predictiva de Pielonefritis en niños con Infección Urinaria Febril**

**Estudio Prospectivo Multicéntrico**

Hospital \_\_\_\_\_ Formulario #

Fecha \_\_\_\_\_

HC \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ años

**Sexo** H  M

**Ecografía prenatal:**

Normal

Ectasia leve

Hidronefrosis  Grado I  Grado II  Grado III  Grado IV

Alteración estructural  cuál \_\_\_\_\_

**Antecedente familiar de uropatía** (familia de primer grado): si  no

**Tiempo de evolución** de la fiebre al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ días

**Temperatura** al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_ oC





**Desarrollo de un IRP en niños con Infección Urinaria Febril**

---

Normal

Ectasia : No  Si  \_\_\_\_\_ mm

Hidronefrosis: No  Si  Grado I  Grado II  Grado III  Grado IV

Alteraciones vesicales: No  Si  cuáles

---

Alteraciones estructurales: No  Si   
cuáles \_\_\_\_\_

---

---

Cambios compatibles con pielonefritis: No  Si

**DMSA:**

Fecha \_\_\_\_\_

Día después del diagnóstico \_\_\_\_\_

Informe (se adjunta)

Normal o afectación dudosa

Afectación unilateral unifocal

Afectación bilateral unifocal

Afectación unilateral multifocal

Afectación bilateral multifocal

Normal (funciones relativas 45-55%) .....

Afectación funcional unilateral (riñón con < 45% de la función relativa).....

Afectación funcional bilateral (signos gamagráficos de insuficiencia renal bilateral)

**ANEXO B: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**ESTUDIO DE INVESTIGACION**

**Marcadores biológicos Escala predictiva de Pielonefritis en niños con Infección Urinaria Febril**

Yo (Nombre y apellido)

.....

He leído la nota informativa que me han entregado.

He podido realizar las preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

.....

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que me puedo retirar del estudio:

1. Cuando lo desee.
2. Sin haber dado explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en la atención médica de mi hij@.

Doy mi autorización para la participación en el estudio,

Firma del padre / acudiente del paciente (menor)

Firma del investigador

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Salt, Girona .....de .....de 201.....

## **HOJA DE INFORMACION PARA LOS PADRES / ACUDIENTES DEL PACIENTE**

### **ESTUDIO DE INVESTIGACION**

#### **Marcadores biológicos y Escala predictiva de Pielonefritis en niños con Infección Urinaria Febril**

Apreciado Sr./Sra. ....

Le agradecemos la atención que nos ofrece y le invitamos a participar en un estudio de investigación clínica coordinado por el Servicio de Pediatría del Hospital Santa Caterina.

Antes de decidir si desea o no participar, es importante que conozca bien las características del estudio. El Dr. .... le informará detalladamente y podrá hacerle todas las preguntas que considere oportunas. Tómese el tiempo que considere necesario para leer detenidamente esta información.

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Por lo tanto, puede decidir libremente no participar y puede retirarse en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación. Esto no afectará de ninguna manera su relación con el médico tratante ni el tratamiento ni seguimiento de su hij@.

#### **1.Cuál es el objetivo del estudio ?**

La infección urinaria con fiebre es una de las infecciones más frecuentes en los niños, con el riesgo de afectar los riñones. Cuando el niño presenta una

infección urinaria que afecta los riñones (pielonefritis) tiene mayor riesgo de presentar secuelas en el futuro, como una “señal” en los riñones que requiere seguimiento hasta la vida adulta. Por esta razón, es importante saber si un niño con infección urinaria y fiebre presenta afectación de los riñones (pielonefritis).

Para saber esto con certeza, se debe realizar un estudio de imagen que permite ver si los riñones están o no comprometidos. Este estudio no siempre está disponible en todos los Centros Hospitalarios, además de que irradia y es costoso.

El objetivo del presente estudio es investigar qué información de la historia del niño, del resultado de los análisis y de la ecografía nos puede permitir saber si los riñones están afectados.

## **2. En qué consiste el estudio ?**

Se estudiarán los niños que consulten por Urgencias del Hospital Santa Caterina con diagnóstico de Infección Urinaria Febril. Las analíticas de sangre, de orina y las pruebas de imagen que se realicen a su hijo son las que se realizan a todo niño con Infección Urinaria con fiebre según protocolo del Servicio de Pediatría del Hospital.

Previo consentimiento informado de los padres/acudientes, se registrará, de forma confidencial, los antecedentes personales y familiares, los resultados de las analíticas de sangre y orina, de los estudios de imagen (ecografía y

gamagrafía renal) realizados al momento de la consulta y/o durante el ingreso hospitalario.

A aquellos niños en que se confirme una infección de orina (resultado del cultivo de orina positivo), se les realizará las pruebas de imagen que se indican a todo niño con infección de orina febril.

A todos los niños que se les indique ingreso para tratamiento en el hospital, se les realizarán las mismas pruebas estando ingresados.

Igualmente a todos los niños se les realizará seguimiento por la ConsultanExterna de Pediatría, como se hace habitualmente.

### **3. En qué consistirá la participación ?**

Si acepta participar en este estudio, la información de la historia clínica de su hijo (temperatura, antecedentes personales y familiares, resultado de analíticas de sangre y de orina, de la ecografía y gamagrafía renal) serán registrados de manera confidencial.

Si se confirma que el niño tiene una infección de orina (cultivo positivo), se le realizará una analítica de sangre y se le solicitarán los estudios de imagen indicados en estos casos.

El tratamiento será el mismo independiente de la participación o no en el presente estudio.

Los resultados de las pruebas complementarias se le informarán y el seguimiento se realizará según protocolo habitual del Servicio.

**4. Mi participación será confidencial ?**

Sí, totalmente. Toda la información del estudio es estrictamente confidencial y sólo tendrán acceso a ésta los investigadores y el personal autorizado para garantizar la calidad y análisis de la información, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal. El nombre de su hij@, no aparecerá en ningún formulario de recolección de datos ni en ninguna información o publicación del estudio. La información se codificará en una base de datos y se mantendrá la confidencialidad de la información de todos los participantes. A todos los pacientes se les asignará un número, de manera que no será posible conocer la identidad de ninguno de los participantes.

**5. Qué beneficios me aporta la participación en el estudio ?**

La participación en el estudio le ofrecerá un seguimiento más estrecho de su hijo, debido a que se le realizará un control a las 48 horas en caso de no ser ingresado, lo cual permitirá valorar la evolución y respuesta al tratamiento pautado y dar las recomendaciones pertinentes. Adicionalmente los resultados de la investigación podrán aportar recomendaciones en cuanto a los estudios a realizar en un niño con infección de orina, lo cual puede implicar que si éste volviera a presentar otra infección urinaria, podría no ser necesario realizar alguna prueba de imagen.

**6. Supone algún gasto para mí?**

Su participación es totalmente voluntaria y no implica ningún gasto económico por su parte. Tampoco implica tiempo extra al normal de la consulta ya que las preguntas que se le realizarán en cuanto a los antecedentes personales y familiares son las que rutinariamente se realizan a todo niño que consulta por Urgencias.

**7. A quién puedo acudir para solicitar más información ?**

Para mayor información puede ponerse en contacto con el investigador del presente estudio, que es la Dra. Stella Mondragón Cedeño del Servicio de Pediatría del Hospital Santa Caterina, al teléfono 972182600 Ext 4338. No dude en consultar en cualquier momento si lo cree necesario.

Este protocolo de estudio de investigación clínica ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Asistencia Sanitaria (IAS).

Este Comité tiene la responsabilidad de garantizar que los estudios cumplan las normas vigentes y los protocolos de buena práctica clínica y ética. Si desea hacerles cualquier consulta, se puede dirigir a la secretaría del CEIC-IAS, la Sra. Silvia Monserrat a la dirección [ceic@ias.scs.es](mailto:ceic@ias.scs.es)

Si lo desea, le facilitaremos una copia de la publicación de los resultados obtenidos en esta investigación.

Una vez más, le agradecemos mucho la atención que nos ha prestado.

Atentamente,

## ANEXO C: CERTIFICACIÓN COMITÉ DE ÉTICA MÉDICA

### INFORME DEL COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

El Dr. Gabriel Coll de Tuero, president del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària,

#### CERTIFICA

Que aquest comitè ha avaluat el dia 23 de març de 2010, en reunió ordinària, els aclariments sol·licitats de l'estudi presentat per la Dra. Stella Mondragón Cedeño, pediatra del Servei de Pediatria de l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona titulat "Marcadores biològics y escala predictiva de pielonefritis en niños con infección urinaria febril", amb codi de protocol PD01/2010.

#### I considera que, de forma general:

- l'estudi es planteja tenint en compte els requisits del Reial Decret 223/2004 de 6 de febrer i les normes que el desenvolupen i la seva realització és pertinent;
- es compleixen els requisits necessaris d' idoneïtat del protocol amb relació als objectius de l'estudi i els riscos i molèsties previsibles per al participant són justificables;
- la capacitat del grup investigador i els mitjans disponibles són els apropiats per dur a terme l'estudi;
- són apropiats tant el procediment per obtenir el consentiment informat com la compensació prevista per als subjectes pels danys que se'n poguessin derivar de la participació a l'estudi;
- i, que l'abast de les compensacions econòmiques previstes no interfereixen els postulats ètics.

Un cop valorats els apartats d'aquest protocol juntament amb el manual de l'investigador, i d'acord amb les disposicions legals vigents de la Llei 25/1990 del Medicament i el RD 223/2004 sobre requisits per a la realització d'assaigs clínics amb medicaments, i aplicats pel CEIC-IAS per a tots els protocols de recerca que s'avaluin, aquest comitè ètic d'investigació clínica **ACORDA informar de l'estudi com a FAVORABLE**.

Així mateix, aquest comitè **FA CONSTAR** que tant en la seva composició com en els seus PNTs compleix amb la normativa vigent i amb les directrius de la Conferència Internacional d'Harmonització de les Normes de Bona Pràctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

La composició actual del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Assistència Sanitària és la següent:

President:	Dr. Gabriel Coll de Tuero, metge
Secretària tecnicoadministrativa:	Sra. Sílvia Monserrat Vila, traductora i interpret
Vocals:	
Dr. Secundí López-Pousa, metge	Sra. Marisa Jofre Valls, infermera
Sra. Laura Mallart Romero, farmacèutica	Sra. Emília de Puig de Cabrera, farmacèutica
Sra. Sílvia Pla Vilà, atenció usuari	Sra. Cati Ferriol Busquets, infermera
Dr. Marc Pérez Oliveras, metge	Dr. Manuel de Gracia Blanco, psicòleg
Sr. Joan Canimas Brugué, filòsof	Sr. Eduard Morales Perea, advocat
Dr. Joan Vilalta Franch, metge	Dr. Josep Tarragó Bofarull, farmacòleg
Dr. Josep Garre Olmo, psicòleg i epidemiòleg	Sra. Montserrat Cols Jiménez, farmacèutica
Dr. Miquel Carreras Massanet, metge	Dra. Cristina Soler Ferrer, metge

Dr. Gabriel Coll de Tuero  
President del CEIC-IAS  
Salt, 24 de març de 2010

COMITÉ ÈTIC  
D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA (CEIC-IAS)



Núm. S041- 496

Data 24/03/2010 Hora 11:35

Registre de sortida