



DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

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

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

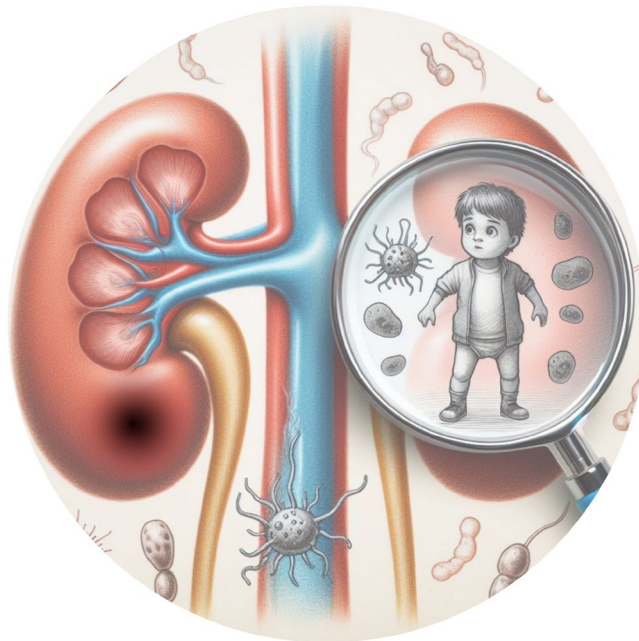
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL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



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Dexametasona en la prevenció del dany renal en el primer episodi d'infecció del tracte urinari febril (DEXCAR)

NEUS RIUS GORDILLO



TESI DOCTORAL 2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

Dexametasona en la prevenció del dany renal en el primer episodi d'infecció del tracte urinari febril (DEXCAR)

NEUS RIUS GORDILLO

TESI DOCTORAL

DIRIGIDA PEL DR JOAQUIN ESCRIBANO SUBIAS I LA DRA
NATALIA FERRE PALLAS



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA

REUS 2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo



FAIG CONSTAR que el present treball, titulat “*Dexametasona en la prevenció del dany renal en el primer episodi d’infecció del tracte urinari febril (DEXCAR)*”, que presenta Neus Rius Gordillo per a la obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzada sota la meva direcció en el Departament de Medicina i Cirurgia d’aquesta universitat.

Reus, 13 febrer 2024

Els directors de la tesi doctoral

Dr Joaquín Escribano Subías
Professor Titular de Pediatria
Universitat Rovira i Virgili

Dra Natàlia Ferré Pallàs
Professora Agregada
Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

AGRAÏMENTS

En primer lloc donar les gràcies, en especial, als meus directors de tesi, sense el seu recolzament i guia durant tot aquest procés no hagués estat possible.

Al Dr Escribano per l'entusiasme i confiança que sempre ens demostra enfront a la pràctica assistencial però també en la investigació i la seva visió crítica dels treballs científics. Gràcies per la oportunitat de portar a terme aquesta tesi, deixant espai però a l'hora fent-me sentir acompanyada i guiada des del primer moment.

A la Dra Ferré, la Natàlia, per ser com és, sempre propera, entusiasta i alegre. Aquesta tesi no hagués estat possible sense ella, sempre disposada a dedicar-me temps, a ensenyar-me, per animar-me a ser constant, i a no decaure en els moments d'ofuscació que apareixen durant tot el procés. Moltíssimes gràcies, de debò.

Agrair tota la feina i recolzament de tots els co-autors dels articles de la tesi i a tot el servei de pediatria per tot el temps dedicat en el reclutament dels pacients, que en moltes ocasions pot generar una càrrega afegida que no es veu reflectida. El treball en equip és imprescindible per a la millora dels nostres pacients.

A la Susana, moltes gràcies per tots els moments compartits en aquest camí, per les converses i paraules d'ànims, i sempre amb un tarannà seré. I a la Maria, per tota la feina feta en els inicis del DEXCAR, sempre meticulosa i constant.

Per suposat, no podria acabar, sense donar les gràcies a la meva família. El suport incondicional del Dani, animant-me sempre i entenent que la meva feina és una part molt important de la meva vida. A la Martina i a la Bruna, les meves filles, perquè sense entendre-ho massa, sempre han respectat i acceptat totes les hores que la mama ha de treballar. I als meus pares i germans, que des dels inicis em van recolzar i animar en la meva carrera professional.

Una menció especial a la Deli, una germana més, sempre al nostre cor.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

D'aquesta tesi doctoral s'han derivat les següents publicacions i comunicacions a congressos:

1. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Fraga MG, Chocrón S, Samper M, Vicente C, Fuertes J, Escribano J, on behalf of the DEXCAR Study Group. *Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial*. *Pediatr Nephrol* 2022;37(9):2109-18
2. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Escribano J, on behalf of the DEXCAR study group. *Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episode of paediatric acute pyelonephritis*. *Acta Paediatrica* 2023;00:1-9
3. Comunicació oral: *Anàlisi de citocines urinàries en ITU febril, ens són d'utilitat per a definir la localització de la infecció?*. Autors: Neus Rius-Gordillo, Natàlia Ferré, Saúl Pérez, Ester Parada-Ricart, Maria Glòria Fraga, Joaquín Escribano. 27a Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria.
4. Comunicació oral: *Treatment with corticosteroids in acute pyelonephritis to avoid scarring: systematic review and meta-analysis*. Autors: Maria Soriano Aguilera, Marta Sánchez Candela, Rocio Rocamora Valero, Neus Rius-Gordillo, Joaquín Escribano Subías. VII Congreso Hispano-Portugués de Nefrología Pediátrica

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ÍNDEX

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ÍNDEX:

	Pàgina
ABREVIACIONS	1
RESUM	3
INTRODUCCIÓ	15
• <i>Definicions</i>	18
• <i>Epidemiologia de la ITU</i>	19
• <i>Factors de risc</i>	20
• <i>Etiologia i patogènia de la ITU</i>	25
• <i>Diagnòstic</i>	28
• <i>Dany renal</i>	33
• <i>Citocines i altres biomarcadors en l'estudi d'infecció urinària i les seves complicacions</i>	34
• <i>Tractament</i>	42
JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI	49
OBJECTIUS	53
METODOLOGIA	57
RESULTATS	75
• <i>Utilitat de la dexametasona en la prevenció de cicatriu renal en pielonefritis aguda</i>	77
• <i>Paper de la dexametasona en el control de la cascada inflamatòria en pielonefritis aguda</i>	95
• <i>Diferències clíniques i analítiques entre cistitis i pielonefritis aguda en la mostra DEXCAR</i>	113

• <i>Utilitat de les citocines i altres biomarcadors urinaris en ITU febril per a definir la localització de la infecció</i>	115
DISCUSSIÓ	117
• <i>Paper dels corticoides en el control de la cascada inflamatòria</i>	119
• <i>Paper dels corticoides en la reducció del risc de cicatriu renal</i>	121
• <i>Factors de risc predictors de dany renal i paper dels corticoides en la prevenció de l'aparició de cicatriu renal en subgrups de risc</i>	127
• <i>Utilitat de l'estudi de citocines i altres biomarcadors urinaris en patologia nefrourològica</i>	128
• <i>Valoració dels biomarcadors urinaris respecte paràmetres clínics analítics</i>	133
• <i>Diferències clíniques-analítiques segons la localització de la infecció</i>	133
LIMITACIONS I FORTALESES	135
APLICABILITAT CLINICA	139
CONCLUSIONS	143
BIBLIOGRAFIA	147
ANNEXES	159
• <i>Annexe 1. Informe EMA</i>	161
• <i>Annexe 2. Certificat comunicació SCP</i>	167
• <i>Annexe 3. Comunicació oral SENP</i>	171

INDEX DE FIGURES:

		Pàgina
Figura 1.	Esquema de les anomalies congènites nefrourològiques.	22
Figura 2.	Classificació internacional del reflux vesico-ureteral.	25
Figura 3.	Patogènia ITU i d'activació de la cascada inflamatòria.	27
Figura 4.	Imatges DMSA. A) DMSA normal. B) DMSA lesió pol superior i inferior dret.	65
Figura 5.	<i>Renal Damage Severity Score (REDSS)</i>	68
Figura 6.	Classificació de risc segons dilatació tracte urinari.	70
Figura 7.	Risc cicatriu renal i severitat segons grup d'intervenció	92
Figura 8.	Concentracions basals dels biomarcadors urinaris segons alteració ecogràfica (A) o presència RVU (B).	110
Figura 9.	Canvis en la concentració biomarcadors urinaris segons tractament.	111
Figura 10.	Metaanàlisi risc cicatriu renal.	127

ÍNDEX DE TAULES:

	Pàgina
Taula 1. Punts tall positivat urocultiu segons mètode recollida orina.	30
Taula 2. Antibioteràpia empírica en ITU.	44
Taula 3. Característiques segons presència de cicatriu renal.	91
Taula 4. Efecte de la intervenció en cicatriu renal segons grup de risc.	93
Taula 5. Comparativa de dades clínic-analítiques entre PNA i cistitis aguda.	114
Taula 6. Concentració dels biomarcadors urinaris segons el lloc de la infecció.	116

ABREVIACIONS:

AUC	Àrea sota la corba (<i>Area Under Curve</i>)
CAKUT	Anomalies congènites del tracte urinari (<i>Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract</i>)
CPN	Coefficient Probabilitat Negativa
CPP	Coefficient Probabilitat Positiu
CUMS	Cistouretrografia Miccional Seriada
DE	Desviació Estàndard
DMSA	Gammagrafia renal amb tecneci 99m-dimercaptosuccinic
E	Especificitat
ECA	Assaig Clínic Aleatoritzat (<i>Ensayo Clínico Aleatorizado</i>)
HTA	Hipertensió Arterial
IC	Interval de Confiança
IL	Interleucina
IRC	Insuficiència Renal Crònica
ITU	Infecció Tracte Urinari
KIM	Molècula de Dany Renal (<i>Kidney Injury Molecule</i>)
MMP	Metal·loproteïnases de la Matriu extracel·lular
NC	Nefropatia Cicatricial
NGAL/Lipocalina-2	Lipocalina associada a gelatinasa de neutròfils-2
NR	Nefropatia per Reflux

PCR	Proteïna C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PNA	Pielonefritis Aguda
QRD	Quadern Recollida de Dades
REDSS	<i>Renal Damage Severity Score</i>
RIC	Rang Interquartil
ROC	Corba de rendiment diagnòstic (<i>Receiver Operating Curve</i>)
RS	Revisió Sistemàtica
RVU	Reflux Vesico-Ureteral
S	Sensibilitat
TIMP	Enzim inhibidor de les metal·loproteïnases de la matriu extracel·lular (<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>)
TNF	Factor Necrosi Tumoral (<i>Tumoral Necrosis Factor</i>)
TLR	Receptors Toll Like (<i>Toll Like Receptors</i>)
UFC	Unitats Formadores de Colònies
UTD	Dilatació tracte urinari (<i>Urinary Tract Dilatation</i>)
VPN	Valor Predictiu Negatiu
VPP	Valor Predictiu Positiu
VS	Versus

RESUM

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

RESUM:

Introducció:

La infecció del tracte urinari (ITU) és una de les infeccions bacterianes més comuns a la infància. El risc de pielonefritis aguda (PNA) entre els pacients diagnosticats de ITU febril és variable segons els estudis publicats, estimant-se entorn un 60%. La localització de la infecció en població pediàtrica es considera rellevant per les seves implicacions terapèutiques i pronòstiques.

El risc de cicatriu permanent posterior a una PNA no es coneix amb exactitud, amb dades molt disperses d'entre 15-60%. Tot i que és controvertit s'han descrit com a possibles factors de risc l'edat, el retard en l'inici del tractament, la recurrència de ITU, la presència i severitat de reflux vesicoureteral (RVU), la presència d'uropatia obstructiva i la elevació de reactants de fase aguda. Es postula que la patogènia de l'aparició de cicatriu renal després d'una PNA està relacionada amb la cascada inflamatòria i immunològica produïda per a erradicar el bacteri, amb la formació de teixit cicatricial al lloc de la infecció.

L'estudi, en sèrum i orina, de diverses citocines ha estat una important àrea de recerca en patologia nefrourològica en els últims anys.

Els objectius principals del tractament de la PNA són el control de la simptomatologia, evitar la disseminació de la infecció, però principalment prevenir el risc de complicacions a llarg termini. Diversos estudis experimentals en animals, i recentment en població infantil, han avaluat el paper dels corticoesteroides, i altres antiinflamatoris, en la prevenció del risc d'aparició de cicatriu renal després d'una PNA, amb resultats dispersos.

L'objectiu del nostre estudi és avaluar l'efecte del tractament coadjuvant amb dexametasona en la reducció del risc de cicatriu renal després d'una PNA en edat infantil, així com avaluar l'efecte del tractament corticoide en el descens de les citocines inflamatòries i altres biomarcadors urinaris.

Metodologia:

L'estudi DEXCAR és un assaig clínic aleatoritzat (ECA), multicèntric, prospectiu, a doble cec, controlat amb placebo, en el que nens de 1 mes a 14 anys d'edat amb un primer episodi de PNA comprovada van ser assignats aleatòriament per a rebre un tractament coadjuvant de 3 dies amb dexametasona endovenosa (0,30mg/kg/dia cada 12 hores) o placebo. Es va realitzar un estudi analític, ecografia renovesical i gammagrafia renal amb tecneci 99m-dimercaptosuccinic (DMSA) a l'ingrés, i cistouretrografia miccional seriada (CUMS) a les 2-4 setmanes de la infecció. Es va recollir mostra d'orina al diagnòstic i a les 72 hores per a l'estudi de citocines i altres biomarcadors urinaris. Es va realitzar un nou DMSA de control a partir dels 6 mesos de la PNA per a l'estudi de la presència de cicatriu renal.

Resultats:

Es van reclutar 184 infants amb sospita de ITU febril, dels quals 116 van ser diagnosticats finalment de PNA confirmada per DMSA i urocultiu positiu (60 grup dexametasona i 56 grup placebo).

Dels 116 casos amb PNA, 91 van completar el seguiment amb DMSA de control (49 al grup dexametasona i 42 al grup placebo), ambdós grups de característiques basals similars. Un 22% dels pacients (20 infants) presentaven cicatriu renal en l'estudi de seguiment, sense evidenciar-se diferències significatives entre ambdós grups de tractament (22% i 21% en dexametasona i placebo respectivament, $p=0,907$). Tant la presència d'una afectació inicial del parènquima renal més greu (avaluada segons un score de severitat (REDSS) ≥ 3 , com un valor de procalcitonina (PCT) en sang, van associar-se de forma significativa amb el risc de desenvolupar cicatriu renal ($\beta=0,648$, $p=0,023$ en REDSS ≥ 3 ; $\beta=0,065$ $p=0,027$ en PCT). La presència de RVU s'hi va associar també, sense arribar a la significació estadística ($\beta = 0,545$, $p = 0,054$). L'administració de dexametasona no va relacionar-se aun una reducció del risc de desenvolupar cicatriu renal.

En una mostra de 92 pacients amb diagnòstic de PNA confirmada dels que es va obtenir mostra d'orina al diagnòstic es va fer un estudi de citocines i biomarcadors urinaris. Els infants amb PNA severa (REDSS ≥ 3) van presentar concentracions més elevades de TNF α al diagnòstic ($81,0 \pm 75,8$ vs. $33,6 \pm 48,5$ pg/mg creatinina, $p=0,015$). Els infants amb RVU associat presentaven concentracions més elevades de KIM1 al diagnòstic ($7,87 \pm 4,78$ vs. $4,68 \pm 2,95$ ng/mg creatinina, $p=0,029$). Després de 72 hores de tractament amb antibioteràpia es va observar una disminució de la concentració dels biomarcadors urinaris, independentment del tractament coadjuvant amb dexametasona.

Conclusions:

L'administració de dexametasona com a tractament coadjuvant en els pacients amb PNA no redueix el risc de formació de cicatriu renal en nens ni s'associa a canvis en les concentracions urinàries de citocines i altres biomarcadors.

RESUMEN:

Introducción:

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia. El riesgo de pielonefritis aguda (PNA) entre los pacientes diagnosticados de ITU febril es variable según los estudios publicados, estimándose entorno al 60%. La localización de la infección en población pediátrica se considera relevante por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas. El riesgo de cicatriz permanente posterior a una PNA no se conoce con exactitud, con datos muy dispares de entre el 15-60%. Aunque es controvertido se han descrito como posibles factores de riesgo la edad, el retraso en el inicio del tratamiento, la recurrencia de ITU, la presencia y gravedad del reflujo vesicoureteral (RVU), la presencia de uropatía obstructiva y la elevación de reactantes de fase aguda. Se postula que la patogenia de la aparición de cicatriz renal tras una PNA está relacionada con la cascada inflamatoria e inmunológica producida para erradicar la bacteria, con la formación de tejido cicatricial en el lugar de la infección. El estudio, en suero y orina, de varias citoquinas ha sido una importante área de estudio en patología nefrourológica en los últimos años. Los objetivos principales del tratamiento de la PNA son el control de la sintomatología, evitar la diseminación de la infección, pero principalmente prevenir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Varios estudios experimentales en animales, y recientemente en población infantil, han evaluado el papel de los corticoesteroides, y otros antiinflamatorios, en la prevención del riesgo de aparición de cicatriz renal tras una PNA, con resultados dispares.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el efecto del tratamiento coadyuvante con dexametasona en la reducción del riesgo de cicatriz renal tras una PNA en edad infantil, así como evaluar el efecto del tratamiento

corticoideo en el descenso de las citoquinas inflamatorias y otros biomarcadores urinarios.

Metodología:

El estudio DEXCAR es un ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, prospectivo, a doble ciego, controlado con placebo, en el que niños de 1 mes a 14 años de edad con un primer episodio de PNA comprobada fueron asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento coadyuvante de 3 días con dexametasona endovenosa (0,30mg/kg/día cada 12 horas) o placebo. Se realizó un estudio analítico, ecografía renovesical y gammagrafía renal con tecnecio 99m-dimercaptosuccinico (DMSA) al ingreso, y cistouretrografía miccional seriada (CUMS) a las 2-4 semanas de la infección. Se recogió una muestra de orina al diagnóstico y a las 72 horas para el estudio de citoquinas y otros biomarcadores urinarios. Se realizó un nuevo DMSA de control a partir de los 6 meses de la PNA para el estudio de la presencia de cicatriz renal.

Resultados:

Se reclutaron 184 pacientes con sospecha de ITU febril, de los cuales 116 fueron diagnosticados de PNA confirmada por DMSA y urocultivo positivo (60 grupo dexametasona y 56 grupo placebo).

De los 116 casos con PNA, 91 completaron el seguimiento con un DMSA de control (49 en el grupo dexametasona y 42 en el grupo placebo), ambos grupos de características basales similares. Un 22% de los pacientes (20 niños) presentaban cicatriz renal en el estudio de seguimiento, sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (22% y 21% en dexametasona y placebo respectivamente, $p=0,907$). Tanto la presencia de una afectación inicial del parénquima renal más grave (evaluada según un score de severidad (REDSS) ≥ 3 , como un valor de procalcitonina (PCT) en sangre, se asociaron de forma significativa con el riesgo de desarrollar cicatriz renal ($\beta=0,648$, $p=0,023$ en REDSS ≥ 3 ; $\beta=0,065$

$p=0,027$ en PCT). La presencia de RVU se asoció también, sin llegar a la significación estadística ($\beta = 0,545$, $p = 0,054$). La administración de dexametasona no se relacionó con una reducción del riesgo de desarrollar cicatriz renal.

En una muestra de 92 pacientes con diagnóstico de PNA confirmada de los que se obtuvo muestra de orina al diagnóstico se realizó un estudio de citoquinas y biomarcadores urinarios. Los niños con PNA grave (REDSS ≥ 3) presentaron concentraciones más elevadas de TNF α al diagnóstico ($81,0 \pm 75,8$ vs. $33,6 \pm 48,5$ pg/mg creatinina, $p=0,015$). Los niños con RVU asociado presentaban concentraciones más elevadas de KIM1 al diagnóstico ($7,87 \pm 4,78$ vs. $4,68 \pm 2,95$ ng/mg creatinina, $p=0,029$). Tras 72 horas de tratamiento con antibioterapia se observó una disminución de la concentración de los biomarcadores urinarios, independientemente del tratamiento coadyuvante con dexametasona.

Conclusiones:

La administración de dexametasona como tratamiento coadyuvante en los pacientes con PNA no reduce el riesgo de formación de cicatriz renal en niños ni se asoció a cambios en las concentraciones urinarias de citoquinas y otros biomarcadores.

SUMMARY:

Introduction:

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood. Risk of acute pyelonephritis (APN) among patients diagnosed with febrile UTI is variable according to published studies, estimated at around 60%. The location of the infection in the pediatric population is considered relevant due to its therapeutic and prognostic implications.

Risk of permanent scarring after APN is not exactly understood, with very variable incidence from 15 to 60%. Although it is still controversial, age, delay on treatment beginning, recurrence of UTI, presence and severity of vesicoureteral reflux (VUR), presence of obstructive uropathy and elevation of acute phase reactants have been described as possible risk factors. It is postulated that the pathogenesis of the appearance of kidney scar after APN is related to the inflammatory and immunological cascade produced to eradicate the bacteria, with the formation of scar tissue at the site of infection. Analysis, in serum and urine, of various cytokines has been an important area of study in nephrourological pathology in recent years.

Main objectives on APN treatment are to control symptoms, prevent the spread of the infection, but mainly, prevent the risk of long-term complications. Several experimental animal studies, and recently in children, have evaluated the role of corticosteroids, and other anti-inflammatory drugs, in preventing the risk of renal scar, with inconsistent results.

The objective of our study is to evaluate the effect of adjuvant treatment with dexamethasone in reducing the risk of renal scarring after APN in childhood, as well as to evaluate the effect of corticosteroid treatment on the decrease in inflammatory cytokines and other urinary biomarkers.

Methods:

DEXCAR study is a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial (RCT) in which children from 1 month to 14 years of age with a first episode of proven APN were assigned to receive adjuvant treatment for 3 days with intravenous dexamethasone (0.30 mg/kg/day every 12 hours) or placebo. A blood test, renovesical ultrasound and renal scintigraphy with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid (DMSA) were performed at admission, and serial voiding cystourethrography (CUMS) 2-4 weeks after infection. A urine sample was collected for the study of cytokines and other urinary biomarkers at diagnosis and 72 hours later. A new control DMSA was performed 6 months after APN to study the presence of renal scar.

Results:

One hundred eighty-four patients with suspected febrile UTI were recruited, of which 116 were diagnosed with APN confirmed by DMSA and positive urine culture (60 dexamethasone group and 56 placebo group).

Of the 116 cases with APN, 91 completed follow-ups with a control DMSA (49 in dexamethasone group and 42 in placebo group), both with similar baseline characteristics. Twenty two percent of the patients (20 children) had kidney scar in the follow-up study, with no significant differences between both treatment groups (22% and 21% in dexamethasone and placebo respectively, $p=0.907$). Both, initial severe renal parenchymal involvement (REDSS ≥ 3), and a high blood procalcitonin (PCT) value, were significantly associated with the risk of developing kidney scar ($\beta=0.648$, $p=0,023$ in REDSS ≥ 3 ; $\beta=0,065$ $p=0,027$ in PCT). Presence of VUR was also associated, without reaching statistical significance ($\beta=0,545$, $p=0,054$). Administration of dexamethasone did not show effect in reducing the risk of developing kidney scar.

In a sample of 92 patients with a confirmed diagnosis of APN from whom a urine sample was obtained at diagnosis, a study of urinary cytokines and biomarkers was carried out. Children with severe APN (REDSS ≥ 3) had higher TNF α concentration at diagnosis ($81,0 \pm 75,8$ vs. $33,6 \pm 48,5$ pg/mg creatinine, $p=0,015$). Children with associated VUR had higher KIM1 concentration at diagnosis ($7,87 \pm 4,78$ vs. $4,68 \pm 2,95$ ng/mg creatinine, $p=0,029$). After 72 hours of treatment with antibiotic therapy, a decrease in urine biomarkers concentration was observed, regardless of the adjuvant treatment with dexamethasone.

Conclusions:

Dexamethasone administration as an adjuvant treatment in patients with APN does not reduce the risk of kidney scar formation in children nor does it associate changes in urinary cytokines and other biomarkers concentration.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

INTRODUCCIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

INTRODUCCIÓ

La infecció del tracte urinari (ITU) és una de les infeccions bacterianes més freqüents durant la infància. Engloba un grup heterogeni de problemes que tenen en comú la presència de bacteries a l'orina i la inflamació dels teixits urinaris en diferent grau.

La definició de ITU fa referència a la colonització i posterior multiplicació de microorganismes a l'aparell urinari, associada a simptomatologia, que podrà ser específica o inespecífica segons l'edat del pacient (1-3).

En condicions normals, el tracte urinari és estèril. La infecció urinària es produeix, habitualment, per via ascendent, secundària a la colonització de microorganismes procedents de l'aparell digestiu que arriben a la via urinària a través de la uretra, amb la possibilitat d'arribar al teixit renal. La via hematògena és poc freqüent, tot i que s'ha de tenir present en lactants petits i nounats.

La seva incidència no és ben coneguda, donada l'heterogeneïtat dels estudis existents i de la clínica inespecífica en gran part dels pacients en edat infantil.

La ITU es pot classificar en funció de diferents característiques, essent el més habitual la seva diferenciació en funció de la localització anatòmica de la infecció:

- **ITU vies baixes**: es tracta de la infecció urinària localitzada únicament al tracte urinari inferior. Engloba tant uretra com bufeta urinària. Habitualment la infecció urinària de vies baixes és sinònim de cistitis.

- **ITU vies altes**: es tracta de la infecció urinària localitzada al tracte urinari superior. Engloba urèters, pelvis renal, calces i/o parènquima renal. Habitualment la infecció urinària de vies altes és sinònim de pielonefritis.

Generalment però, la localització exacte de la infecció serà difícil de discernir clínicament, especialment entre els pacients de menor edat, donada la presència de simptomatologia més inespecífica.

Aquesta classificació però, té una gran rellevància clínica, donat que la presència de pielonefritis pot comportar l'aparició de seqüeles i complicacions a llarg termini en algunes ocasions, mentre que la cistitis habitualment és una condició benigna i sense risc de complicacions posteriors.

1. Definicions

- **Cistitis**: infecció urinària localitzada a bufeta urinària. Sinònim d'IU baixa.
- **Pielonefritis aguda (PNA)**: infecció urinària localitzada al parènquima renal. Sinònim de ITU alta.
- **Uretritis**: infecció urinària localitzada a uretra. En nens petits pot formar part indiferenciable clínicament de la balanopostitis, vulvovaginitis o cistitis.
- **Bacteriúria asimptomàtica**: situació on s'observa la presència d'un recompte significatiu de bacteris a l'orina sense presentar leucocitúria ni signes o símptomes clínics. En aquesta situació els microorganismes perden els seus factors de virulència, pel que no es desencadena una gran resposta inflamatòria ni la presència de simptomatologia acompanyant. Habitualment, a excepció d'algunes

situacions especials com podrà ser la gestant, la bacteriúria asimptomàtica no precisa de tractament.

- Infecció urinària febril: es tracta d'un terme utilitzat en la pràctica clínica diària com a sinònim de pielonefritis aguda. Tot i així la presència febre no sempre comporta l'afectació parenquimatosa i per tant un dany renal. Es calcula que el risc de PNA en pacients amb ITU febril és aproximadament de 60% (4).
- Infecció urinària recurrent: es considera ITU recurrent en cas de produir-se dos o més episodis de PNA; un episodi de PNA i al menys un de cistitis; o al menys tres episodis de cistitis (3).
- Infecció urinària atípica: es considera ITU atípica en algunes situacions com la presència de microorganisme diferent a *Escherichia coli* (que és l'agent causant més habitual), septicèmia, insuficiència renal associada, mala evolució després de 48 hores de tractament, augment de creatinina, oligúria, presència d'una massa abdominal o vesical associada (3).

2. Epidemiologia de la ITU

La infecció urinària és la segona infecció bacteriana més freqüent en l'etapa infantil, després de les infeccions respiratòries.

La incidència de ITU a la infància és difícil d'estimar, ja que en moltes ocasions es presenta amb simptomatologia inespecífica podent passar desapercibuda.

S'estima una prevalença aproximada de ITU a la infància del 5-8% (2), amb dades heterogènies segons les diferents poblacions estudiades descrites a la literatura, amb variacions en lo referent a la definició de la ITU, a les poblacions estudiades i a la metodologia utilitzada per a la recollida d'orina. Un metanàlisi publicat per Shaikh *et al.*, estima una prevalença global de ITU

del 7% en lactants menors de 2 anys amb febre, així com una prevalença en nens de 2 a 19 anys amb simptomatologia del tracte urinari i/o febre del 7,8% (5). Estudis més recents en el nostre medi, mostren una prevalença del 5-15% de ITU entre nens i nenes menors de 2 anys amb febre (6).

L'edat i el sexe són un dels principals factors determinats en la seva incidència. Els primers 3-6 mesos de vida la ITU és més freqüent en el sexe masculí, especialment entre aquells no circumcidats, amb una relació nen/nena 4-5/1. A partir dels 12 mesos la prevalença varia, essent clarament major entre el sexe femení, amb una relació 1/10 (5,7-8).

El risc de pielonefritis aguda entre els pacients diagnosticats de ITU febril és variable segons els estudis publicats. Un metanàlisi i revisió sistemàtica realitzat per Shaikh *et al.* amb 29 estudis de cohorts inclosos, obté una prevalença del 57% (IC95% 50 a 64%) en pacients menors de 18 anys diagnosticats de primera ITU febril (4).

Els nens i nenes que han presentat una primera ITU presenten recurrències amb freqüència, la majoria d'elles dins dels primers 3-6 mesos posteriors a l'episodi (2-3).

3. Factors de risc

La colonització dels microorganismes implicats en les infeccions urinàries es pot veure afavorida per diferents factors, per una banda aquells dependents de la virulència i els factors propis del microorganisme, i per altre banda de factors dependents del propi hoste.

Entre els principals factors de risc dependents de l'hoste per a presentar una infecció urinària podem trobar:

- ❶ Edat i sexe
- ❷ Hàbits higiènics
- ❸ Polimorfismes genètics
- ❹ Situacions que dificultin la correcta eliminació de l'orina:
 - Alteracions anatòmiques de la via urinària (hidronefrosi, obstrucció i duplicitat renal)
 - Presència de reflux vesico-ureteral
 - Fimosis o fusió dels llavis menors
 - Incontinència urinària
 - Disfunció vesical / Bufeta neurògena
 - Persistència de residu miccional o hàbit retentor
 - Presència de litiasi renal
 - Restrenyiment

3.1. Anomalies nefrourològiques congènites

☉ Alteracions estructurals:

Les anomalies nefrourològiques congènites, conegudes com a CAKUT, de les sigles en anglès *Congenital Abnormalities of Kidney and Urinary Tract*, constitueixen un grup de defectes estructurals ocasionats pel desenvolupament embriològic anòmal de l'aparell urinari. Comprenen tant anomalies en el nombre, tamany i/o posició dels ronyons, dilatació obstructiva o no obstructiva de la via urinària i lesions de displàsia renal,

incloent malalties quístiques (*Figura 1*). Poden donar-se aïllades o en el context de quadres sindròmics (9).

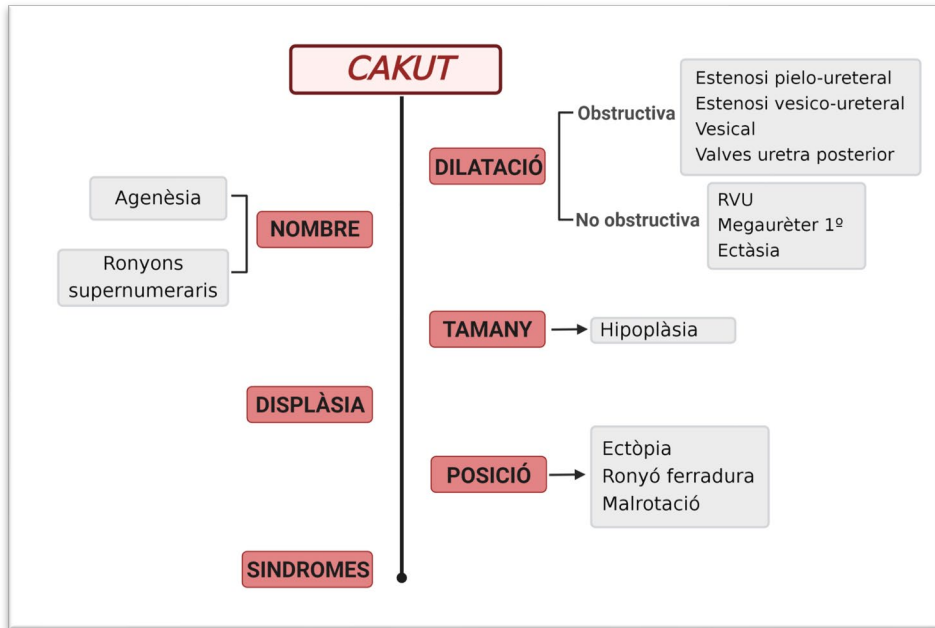


Figura 1. Esquema de les anomalies congènites nefrourològiques (CAKUT).

Font: Adaptada de Palacios Loro et al.(9) (Biorender)

En el nostre medi, les CAKUT es detecten generalment abans del naixement, representant aproximadament 1/3 de les alteracions ecogràfiques prenatales. Es calcula que un 1-3% dels nascuts vius tenen algun tipus de CAKUT, essent aquelles que cursen amb dilatació de la via urinària les més freqüents.

Aquestes anomalies urinàries representen un grup de malalties de gran rellevància en la pràctica clínica, donada la seva alta prevalença, així com pel major risc de presentar PNA durant el primer any de vida (9). La guia NICE, a partir d'estudis de Mc Kerrow *et al.* i Smellie *et al.*, estima una

prevalença de duplicitat renal i hidronefrosi en pacients en edat pediàtrica que han presentat una ITU del 6-7% i 2,5- 7,5%, respectivament (10).

Les CAKUT representen la causa més important de malaltia renal crònica a totes les sèries pediàtriques (9).

© **Reflux vesico-ureteral**

El reflux vesico-ureteral (RVU) es defineix com el pas retrògrad, no fisiològic, de l'orina des de la bufeta a l'urèter. És conseqüència d'una anomalia del mecanisme valvular de la unió uretero-vesical. Aquest, pot ser primari, sense objectivar-se una causa aparent, o secundari, principalment en cas de processos obstructius uretrals de causa anatòmica (per exemple la presència de vàlvules d'uretra posterior) o funcional (en cas de persones amb bufeta neurògena).

El RVU afavoreix que l'orina infectada ascendeixi cap al tracte urinari superior, essent per tant, un dels principals factors de risc d'infeccions urinàries de repetició.

La prevalença estimada de RVU en persones en edat pediàtrica a nivell poblacional s'estima que és d'entre un 1-3% (3,10-11). En ocasions, les xifres publicades es troben infraestimades donat que en molts casos el RVU pot evolucionar de forma asimptomàtica, sense desenvolupar cap ITU i per tant sense ésser detectat.

La prevalença de RVU en edat pediàtrica, en pacients diagnosticats de ITU, oscil·la en la majoria d'estudis entre un 18% i un 38%. Aquestes dades varien segons la bibliografia revisada, amb valors del 17-34% en el sexe femení i

del 18-45% en el sexe masculí (10,11). La prevalença del RVU va disminuint amb l'edat, amb una taxa espontània de resolució del 10-15% per any (11).

Els pacients amb RVU poden presentar dany renal associat, conegut com a nefropatia del reflux (NR) o nefropatia cicatricial (NC), tant de forma congènita com adquirida, habitualment després d'una ITU (12).

La *International Reflux Study Commite* estableix, l'any 1985, una classificació del RVU acord a la severitat i alteració anatòmica donada, que segueix vigent encara actualment. Així doncs es divideix el RVU en 5 graus (*Figura 2*) (11,13):

- **Grau I:** el reflux arriba a l'urèter sense que aquest es dilati.
- **Grau II:** el reflux arriba a l'urèter, pelvis i calces renals, sense que estiguin dilatats.
- **Grau III:** es produeix una lleu dilatació de l'urèter, pelvis i calces renals, sense dilatació de fòrnix.
- **Grau IV:** moderada dilatació ureteropielocaliciliar, amb cert grau de tortuositat, però mantenint la visualització de les impressions papil·lars.
- **Grau V:** gran dilatació ureteropielocaliciliar amb tortuositat greu, amb pèrdua de la morfologia caliciliar normal i de la visualització de les impressions papil·lars.

Es consideren com a reflux de grau lleu en cas de I-II, moderat en cas de grau III, i greu els graus IV-V. Aquesta classificació és de gran utilitat en el maneig dels pacients afectes.

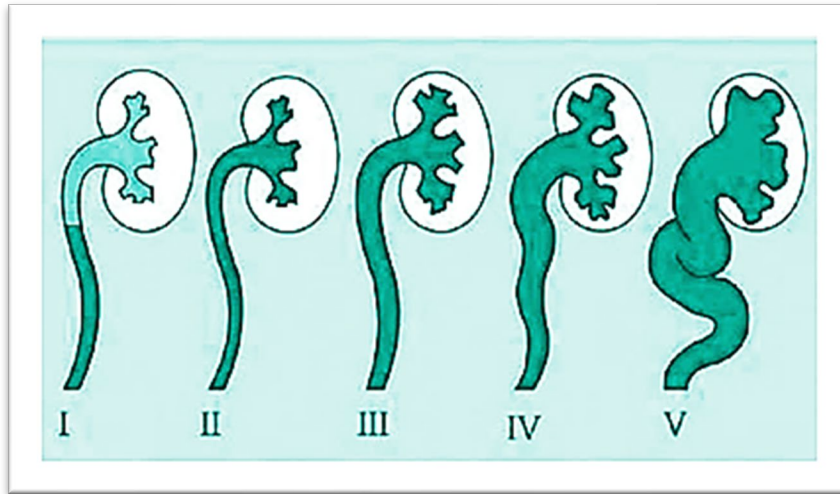


Figura 2. Classificació internacional del reflux vesico-ureteral.

Font: Escribano et al (11)

4. Etiologia i patogènia de la ITU

Les ITUs habitualment es produeixen per microorganismes procedents del tracte gastrointestinal.

El principal agent causal, independentment de l'edat i sexe, és *E. coli*. Els diferents estudis epidemiològics realitzats a nivell nacional que inclouen població pediàtrica han demostrat l'aïllament d'*E. coli* com a agent principal causal entre el 70-90% dels casos (3,14-15).

L'exposició prèvia a antibioteràpia o la presència d'anomalies genitourinàries incrementen la probabilitat d'infecció causada per altres microorganismes menys habituals, com *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp o *Pseudomonas aeruginosa*. En el cas de lactants menors de 3 mesos o pacients amb

anomalies nefrourològiques s'ha de considerar també *Enterococcus faecalis* entre els principals microorganismes causals. Les ITUs causades per altres enterobactèries o bacteries gram positives representen menys del 2% dels aïllaments. Altres microorganismes com virus (per exemple adenovirus) o fongs, són excepcionals.

La patogenia de la infecció urinària és complexa, i existeixen diversos factors (bacterians, immunològics, anatòmics, genètics,...) que poden influir en la localització, curs i pronòstic de la mateixa.

La capacitat dels microorganismes per adherir-se a les cèl·lules uroepiteliales és el principal factor condicionant per a la colonització inicial de la mucosa vesical i de l'ascens posterior dels microorganismes fins al tracte urinari superior. Aquesta adhesió a les cèl·lules uroepiteliales es dona gràcies a la presència dels pili o fimbries, estructures filamentoses localitzades a la càpsula bacteriana. Quan els gèrmens uropatògens invaeixen el tracte urinari es produeix una resposta immune a nivell de les cèl·lules uroepiteliales, a través del reconeixement per part dels *Toll Like Receptors* (TLR) presents a la membrana cel·lular, principalment TLR 2, 4 i 11 com els més importants en la patogenia de la ITU. En condicions normals, les fimbries d'*E.coli* s'uneixen als receptors TLR 4, desencadenant-se una resposta inflamatòria amb la producció de mediadors inflamatoris com citocines, quimiocines, defensines, proteïnes del sistema del complement i altres pèptids adhesius, donant lloc a una resposta inflamatòria a nivell del teixit renal i a l'arribada de cèl·lules immunes com els neutròfils (16-17). Els efectes de l'activació de dita cascada inflamatòria, promou l'erradicació de les bacteries causants de la infecció, podent donar lloc, per altre banda, a un procés destructiu amb la formació d'un teixit cicatricial al lloc de la inflamació (*Figura 3*) (16,17).

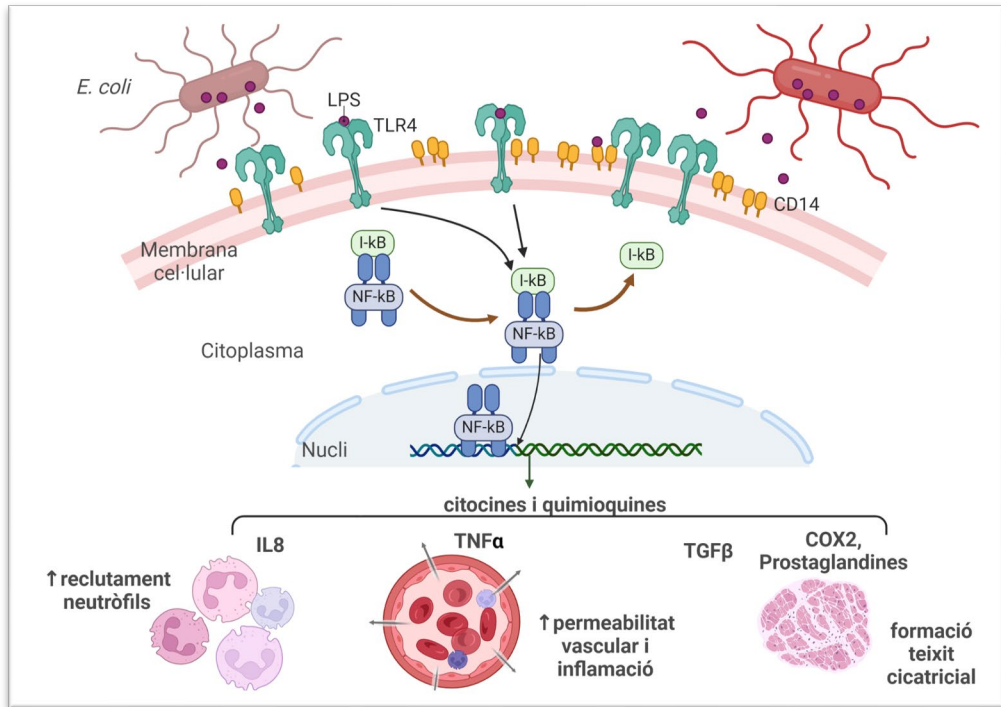


Figura 3. Patogènia ITU i d'activació de la cascada inflamatòria. (Biorender)

En el cas de la bacteriúria asimptomàtica els germens uropatògens han perdut l'expressió de molts factors de virulència i tenen poca capacitat de provocar aquesta cascada inflamatòria.

Per altre banda, en l'actualitat, s'accepta la existència de una certa predisposició individual i genètica a patir una ITU. Els nens predisposats es defensarien de forma deficient davant de bacteries uropatògenes, manifestant-se així mateix de manera més o menys greu. La variabilitat interindividual de la resposta cel·lular, probablement en relació amb alguns polimorfismes genètics, pot ser la responsable de la major susceptibilitat d'alguns individus a presentar ITU recurrents i a desenvolupar un dany renal progressiu (18-19).

5. Diagnòstic

5.1. Diagnòstic d'infecció urinària

El diagnòstic d'infecció urinària a pediatria precisa sempre de confirmació per urocultiu, mitjançant una tècnica de recollida estèril, previ a la instauració de tractament antibiòtic.

La sospita clínica amb aparició de signes o símptomes acostuma a ser molt inespecífica en gran part de la infància. Entre els pacients de menor edat, la febre sense focalitat, continua essent la presentació clínica aïllada de major utilitat (Coeficient de probabilitat positiu (CPP) 4, IC 95% 1,2 a 13) (20). Estudis recents en el nostre medi mostren una probabilitat d'ITU del 5-15% entre els pacients menors de 24 mesos avaluats per febre alta sense focalitat (6). En el cas de nens i nenes de major edat, la presència de símptomes urinaris com la incontinença, disúria o la polaquiúria orienten cap a un procés inflamatori de la via urinària, tot i que no sempre correspondrà a una infecció urinària.

Tot i que en l'actualitat existeixen eines informàtiques per a estimar el risc de ITU acord a la clínica i edat del pacient, la probabilitat d'encert és baixa, millorant aquestes dades amb la combinació dels resultats de laboratori obtinguts (21).

El cultiu d'orina continua essent el gold estàndar en el diagnòstic definitiu d'infecció urinària. Hem de tenir present l'elevat risc de contaminació per microorganismes presents a nivell de periné en la recollida de la mostra d'orina per al seu anàlisi, precisant de tècniques de recollida estèril per a la seva confirmació definitiva.

© Mètodes de recollida d'orina:

1. Pacients no continents:

1. Bossa adhesiva: tècnica de cribratge de recollida d'orina. Es tracta d'una tècnica no estèril, amb alt risc de contaminació, pel que en cas de positivitat caldrà la posterior confirmació per mitjà d'una tècnica estèril.
2. Sondatge vesical: tècnica de recollida d'orina d'elecció, amb taxes de contaminació molt baixes.
3. Punció suprapúbica: tècnica de recollida d'orina estèril, menys utilitzada que el sondatge, principalment en nadons o lactants petits. Es recomana preferentment eco-guiada.
4. Orina al vol: tècnica de recollida d'orina no invasiva, amb menor risc de contaminació que la bossa adhesiva. Una revisió sistemàtica recent que inclou 15 estudis que avalua el risc de contaminació de diferents tècniques de recollida d'orina en nounats i lactants, mostra un risc de contaminació mitjançant la tècnica d'orina al vol del 22,7% (IC 95% 10,4% a 35%; 6 estudis; 330 casos), que és un risc sensiblement inferior que en cas de bossa adhesiva (47%, IC95% 36 a 58%) (22-23). Un estudi posterior, no inclòs en la revisió sistemàtica previa, obté un risc de contaminació encara menor per aquesta tècnica, essent del 6,8% per a una mostra de 163 pacients (24).

2. Pacients continents:

1. Mostra a meitat de la micció

El punt de tall per a la positivitat de l'urocultiu, i diagnòstic de ITU, variarà en funció de la tècnica de recollida utilitzada (*Taula 1*).

Taula 1. Punts tall positivitat urocultiu segons mètode recollida orina.

Tècnica de recollida d'orina	Nº colònies	Característiques específiques
Bossa adhesiva	>100.000 UFC	Alt risc Fals positiu. Un resultat positiu requereix confirmació. Útil com a cribratge no invasiu
Meitat de micció	>100.000 UFC	1º elecció en pacient continent
Orina al vol	>100.000 UFC	Acceptada en lactants petits com a mètode de recollida fiable i amb baix risc de contaminació
Sondatge vesical	>10.000-50.000 UFC	Tècnica invasiva. Mètode inicial en situacions urgents en nens no continents. Mètode de confirmació.
Punció suprapúbica	Qualsevol nombre de UFC >1000 UFC en cas de bacteris gram + es considera	Tècnica invasiva. D'elecció en nounats o lactants petits amb alta sospita o en fimosi o sinèquies vulvars importants

Adaptada de Ballesteros et al. (1)

Tot i així, davant la demora en el resultats dels cultius, de fins a 48-72 hores, és precís la realització de tècniques de laboratori de major rapidesa que recolzin la sospita clínica inicial, per tal d'evitar la demora en l'inici de l'antibioteràpia i maneig adequat.

Les tècniques diagnòstiques clàssiques de ITU es basen fonamentalment en l'examen d'orina per mitjà de reactius o la seva observació al microscopi. Altres tècniques, actualment en estudi, són la determinació de citoquines i altres biomarcadors biològics en sèrum o orina d'aquests pacients (25–29).

La utilitat en el diagnòstic de les tècniques ràpides de laboratori (tira reactiva orina, sediment urinari automatitzat, microscopia no automatitzada, tinció de gram), varia en funció de la bibliografia revisada, amb la presència d'estudis heterogenis en quant a dispositius utilitzats, metodologia en la recollida de la mostra i punts de tall emprats en els cultius.

Breument, i a mode de resum, segons dades extretes de diferents revisions sistemàtiques (10,30,31), en consonància amb estudis publicats posteriorment (21,32,33), podem concloure que:

- L'absència de leucòcits a la tira reactiva d'orina redueix la probabilitat d'un cultiu positiu amb un coeficient de probabilitat negatiu (CPN) entorn 0,20.

- La intensitat de la leucocitúria a la tira reactiva d'orina augmenta la probabilitat de cultiu positiu (la presència de esterasa leucocitària de $\geq 2+$ augmenta la probabilitat entre 4 y 10 vegades, respecte la presència de traces o 1+. Aquest increment de probabilitat depent de l'edat del pacient i la tècnica de la recollida d'orina.

- La presència de nitrts en la tira reactiva d'orina incrementa la probabilitat de positivitat en l'urocultiu amb un coeficient de probabilitat positiu major a 10.

- La presència combinada de nitrits i esterasa leucocitària en la tira reactiva d'orina augmenta la probabilitat de positivitat amb un CPP >20.

- L'estudi microscòpic mitjançant una tinció de gram és la tècnica aïllada amb millors resultats, amb un CPP 22,3.

5.2. Diagnòstic de pielonefritis aguda

La localització de la infecció del tracte urinari en població pediàtrica es considera rellevant per les seves implicacions terapèutiques i pronòstiques. Mentre que la infecció del tracte urinari inferior o cistitis, habitualment no presenta risc de complicacions posteriors, la presència de pielonefritis aguda pot comportar l'aparició de teixit cicatricial al parènquima renal secundari a l'activació de la cascada inflamatòria generada, amb el risc posterior de seqüeles i complicacions a llarg termini, com l'aparició d'hipertensió arterial (HTA) o insuficiència renal crònica (IRC).

La localització exacta de la infecció és difícil de discernir. La gammagrafia renal amb tecneci 99m-dimercaptosuccinic (DMSA) és la tècnica gold estàndard per al diagnòstic de PNA, amb una elevada sensibilitat i especificitat per a la detecció d'inflamació renal (34-35). Tot i així, la manca de disponibilitat generalitzada, així com l'elevada dosi de radiació, entre d'altres, fa que no sigui una tècnica utilitzada de forma rutinària en el diagnòstic de PNA en pacients pediàtrics amb ITU febril.

Diversos autors han avaluat la precisió tant de paràmetres clínics com analítics, per al diagnòstic de la localització de la infecció en nens i nenes amb ITU febril. Els signes i símptomes clínics, com la febre, durada

d'aquesta, la presència de vòmits, diarrea o irritabilitat, de forma aïllada són poc precisos per a confirmar o descartar una PNA (CPP <5, CPN >0.2) (10). Diversos estudis i revisions sistemàtiques han avaluat el potencial benefici de diferents paràmetres analítics, principalment leucòcits, neutròfils i reactants de fase aguda, per al diagnòstic de pielonefritis aguda en pacients pediàtrics amb infecció urinària amb resultats poc existosos. Un elevat nombre d'estudis i revisions sistemàtiques mostren una baixa capacitat discriminativa de la proteïna C reactiva (PCR) i la procalcitonina (PCT) per al diagnòstic de PNA (CPP <5 i CPN >2) (10,36–38).

Així mateix, en els últims anys, s'han avaluat altres biomarcadors, en sèrum i orina, per al diagnòstic i localització de la infecció urinària amb resultats dispars (29,39–41).

6. Dany renal

La patogènia exacta de l'aparició de cicatriu renal després d'un episodi de PNA no és ben coneguda. Es postula que la presència de lesió i cicatriu renal apareix com a conseqüència de la resposta inflamatòria i immunològica que es desencadena en erradicar el bacteri implicat en la infecció a nivell del teixit renal (16,42). L'urotel·li és una barrera anatòmica que expressa TLR, amb capacitat de reconèixer als patògens i activar la producció de mediadors inflamatoris (proteïnes del complement, pèptids bactericides, citocines, quimiocines, defensines i molècules d'adhesió). Els mediadors de la inflamació, com la interleuquina (IL) 8 i el Factor de Necrosi Tumoral- α (TNF- α) augmentarien la permeabilitat capil·lar facilitant l'arribada des dels capil·lars de cèl·lules immunes com els neutròfils. Així, el procés inflamatori implicat en la ITU, podria donar lloc a un procés destructiu amb la formació a llarg termini d'un teixit cicatricial al lloc de la infecció (16). La formació de

cicatriu o nefritis cicatricial, pot conduir a mig o llarg termini, al desenvolupament de HTA, proteïnúria, preeclàmpsia i IRC (3,10).

La gammagrafia renal amb tecneci 99m-dimercaptosuccinic àcid és, de la mateixa manera que, en el cas de la PNA, la tècnica de referència per al diagnòstic de cicatriu renal en nens (34-35). La nefritis cicatricial es defineix com la presència de cicatrius o la contracció global del ronyó, considerant-se cicatriu renal el defecte del contorn renal amb captació reduïda del radiofàrmac a la gammagrafia realitzada entre els 6-12 mesos després de la fase aguda de la infecció urinària.

No es coneix amb exactitud el risc de cicatriu renal permanent posterior a un episodi de PNA, amb dades molt dispars publicades a la literatura, entre un 15-60% (4,43-44). Tot i que segueix essent controvertit, s'han descrit com a possibles factors de risc d'aparició de cicatriu renal, l'edat, el retard en l'inici del tractament, la infecció urinària recurrent, presència de reflux i la severitat d'aquest, la presència d'uropatia obstructiva associada, així com nivells elevats de reactants de fase aguda (3,44-53).

7. Citocines i altres biomarcadors en l'estudi d'infecció urinària i les seves complicacions

Les citocines són petites proteïnes solubles, amb una important funció en la mediació de la resposta immune i el procés inflamatori en resposta a infeccions bacterianes. La seva activació juga un paper fonamental en la coordinació de la resposta immune innata durant les infeccions urinàries (18).

Les interleucines són citocines amb acció sobre cèl·lules inflamatòries, mentre que les quimiocines són citocines amb propietats quimiotàctiques.

A nivell del tracte urinari, l'activació i resposta de les citocines s'inicia quan els bacteris arriben a la superfície de la mucosa. La unió del microorganisme a les cèl·lules epitelials generarà una primera cascada de citocines, principalment amb acció de IL1, IL6, IL8 i altres quimiocines. La magnitud i el repertori de les citocines implicades està influenciat en gran part per la pròpia virulència de la soca infectant. L'activació de la cascada de citocines és seguit pel reclutament de neutròfils i altres cèl·lules inflamatòries a nivell local. Aquestes citocines són les inicials en l'activació de la resposta immune induint posteriorment l'activació de la resta de cascada inflamatòria (54,55).

L'estudi, en sèrum i orina, de diverses citocines, és una àrea important en la recerca de patologia nefrourològica en els últims anys, principalment IL6 i IL8. La presència d'una elevació d'aquestes s'ha postulat com un bon indicador de patologia urinària i útil en la localització del procés, trobant-se en escassa quantitat en orina en nens sans (56).

IL6 és una citocina proinflamatòria sintetitzada en diverses cèl·lules, incloent macròfags, fibroblastes, cèl·lules endotelials i cèl·lules de l'epiteli tubular renal. Apareix precoçment en el procés d'activació de la cascada inflamatòria en resposta a la infecció, actuant com un important pirògen endògen i amb un paper clau en l'activació i diferenciació de les cèl·lules B i T durant la inflamació. Per altre banda, IL8 és una quimiocina secretada a les cèl·lules mesangials i a l'epiteli renal. És tracta d'una citocina amb un potent factor quimiotàctic per als neutròfils, responsable de la migració de granulòcits al lloc de la infecció i de l'alliberament d'enzims i metabolis tòxics. IL8 per altre banda juga un paper important en la secreció d'IL6 (39,57).

7.1. Paper de les citocines en el diagnòstic d'infecció urinària

En els últims anys s'ha avaluat el paper de diversos biomarcadors que podrien ser útils en el diagnòstic de ITU.

Sheu *et al.*, en una mostra de 75 nens i nenes amb infecció urinària i 20 controls amb febre de causa no urinària, avaluen la utilitat en l'estudi de IL1 β en orina. Observen com aquesta citocina proinflamatòria, es troba en concentracions majors entre els casos d'etiologia urinària, sobretot en cas de pielonefritis aguda, en comparació amb els controls estudiats (172,0 pg/mL \pm 263,3 pg/mL vs 20,4 pg/mL \pm 41,2 pg/mL vs 4,6 pg/mL \pm 14,0 pg/mL, en cas de PNA, cistitis aguda o controls febrils de causa no urinària, respectivament, $p < 0,001$) (25).

Jantusch *et al.* mostren, en una població de 37 nens i nenes amb ITU febril confirmada microbiològicament, respecte el mateix nombre de controls amb processos febrils d'altre etiologia (bacterièmia, virasi, pneumònia i infecció de pell i parts toves, principalment), com tant la IL6 com IL8 es troben en concentracions majors en orina en el cas d'infecció urinària (IL6 397 pg/mL vs 0 pg/mL en controls no ITU; IL8 5,809 pg/mL vs 0 pg/mL en controls no ITU, $p < 0,001$) (26). En la mateixa línia, l'any 2013, Renata *et al.*, estudien una població de 31 nens i nenes amb ITU febril confirmada, i 22 casos de febre d'altre etiologia. Observen com IL6 i IL8 es detecten en orina en major percentatge en el cas de pacients amb diagnòstic de ITU (97% vs. 18% en IL6, 90% vs. 0% en IL8), amb una concentració mitjana superior en els casos diagnosticats de ITU (IL6 mitjana 74,46 pg/mL vs. 10,51 pg/mL, IL8 2660,38 pg/mL vs. 0 pg/mL, $p = 0,0001$) (28).

Hosseini *et al.*, recentment, realitzen una revisió sistemàtica (RS) i metanàlisi sobre el paper de diverses citocines (IL1, IL6 i IL8) en sang i orina en el diagnòstic d'infecció urinària. Conclouen que tant els nivells de IL6 com IL8 en sang i orina són més elevats en nens amb ITU febril, tot i que la capacitat discriminatòria sembla ser més útil en el cas de l'estudi en orina per al diagnòstic diferencial entre ITU i febre d'altre etiologia (27).

En els últims anys s'ha avaluat el paper de la Lipocalina associada a la gelatinasa dels neutròfils (NGAL/Lipocalina). La NGAL/Lipocalina és una proteïna expressada en els neutròfils i altres cèl·lules (incloent cèl·lules alfa-intercal·lades en el túbul col·lector del ronyó) que augmenta ràpidament en resposta al dany cel·lular causat per isquèmia-reperfusió, presència de citotoxines i sèpsia. En zones d'infecció i inflamació, la NGAL/Lipocalina és alliberada pels neutròfils promovent el segrest de partícules de ferro bacterianes provocant així una fallida en el sobrecreixement d'aquests microorganismes. Diversos estudis han demostrat que la NGAL/Lipocalina en orina s'eleva en infeccions urinàries causades principalment per bacteries gram negatives, però també en cas de gram positives (58–61).

Shaik *et al.* avaluen la utilitat de diversos biomarcadors urinaris en el diagnòstic d'infecció urinària. Estudien un total de 75 nens i nenes diagnosticats de ITU febril, 69 amb febre de causa no urinària i 48 controls sans. Conclouen que la utilitat d'alguns biomarcadors urinaris és superior a l'estudi clàssic mitjançant la detecció de leucòcit esterasa urinària, principalment en el cas de la NGAL/Lipocalina i IL8, amb una Àrea Sota la Corba (AUC) de 1 i 0,97, respectivament, per al diagnòstic de infecció urinària (61). Posteriorment, els mateixos autors, corroboren en un estudi amb 374 nens i nenes menors de 3 anys d'edat (50 ITU i 324 no ITU), la utilitat d'alguns biomarcadors urinaris (NGAL/Lipocalina, IL1 β , IL8, quimiocina CXC lligand 1 (CXCL1)) en el diagnòstic d'infecció urinària, conclouent que tots ells

presenten una elevada sensibilitat i especificitat, sobretot en el cas de NGAL/Lipocalina amb una AUC 0,96, Sensibilitat (S) 90% i Especificitat (E) 96% (60).

7.2. Paper de les citocines en la localització de la infecció urinària

La manca de dades clíniques o analítiques específiques en la localització de la infecció (cistitis vs. PNA) en el cas de ITU febril, així com la manca de disponibilitat, seguretat i augment del cost de les tècniques de medicina nuclear valorades com el gold estàndard, han promogut l'estudi sobre el paper de diversos biomarcadors en sèrum i orina per a la detecció precoç de pielonefritis aguda en nens.

Sheu *et al.*, analitzen la utilitat d'IL6 i IL8 en sèrum i orina per al diagnòstic de PNA en nens. Demostren com aquests biomarcadors es troben més elevats en pacients amb afectació de parènquima renal que en casos de ITU febril baixa, podent ser d'utilitat en el diagnòstic acurat de PNA en aquests casos (IL6 sèrum $67,5 \pm 75,4$ pg/mL vs. $12,1 \pm 15,0$ pg/mL; IL6 orina $516 \pm 685,9$ pg/mL vs. $46,9 \pm 78,8$ pg/mL; IL8 sèrum $29,2 \pm 27,3$ pg/mL vs. $7 \pm 9,2$ pg/mL; IL8 orina $3.165,8 \pm 4.665,1$ pg/mL vs. $172 \pm 350,8$ pg/mL, en cas de PNA i cistitis aguda, respectivament, $p < 0,001$) (39).

En la mateixa línia, Rodriguez *et al.*, en un estudi amb 35 nens (18 PNA i 17 cititis aguda) avaluen la utilitat de l'anàlisi d'IL6 urinària, conclouent que els pacients diagnosticats de PNA presenten valors estadísticament superiors que aquells amb cistitis aguda ($20,3 \pm 23,3$ pg/mL vs. $5,3 \pm 9,7$ pg/mL, respectivament, $p < 0,01$). Així mateix, observen com valors superiors a 15 pg/mL indiquen amb una elevada probabilitat la presència de compromís del parènquima renal en nens amb ITU febril (E 94,1% i Valor Predictiu Positiu

(VPP) 87,5), podent centrar els esforços diagnòstics i de seguiment en aquests casos (40).

Arambasic *et al.*, estudien el paper de NGAL/Lipocalina urinària per a diferenciar PNA de cistitis aguda en nens i nenes amb ITU febril. Observen, en una mostra de 80 casos de PNA diagnosticats mitjançant DMSA i 54 controls (14 cistitis i 40 febres de causa no urinària) com la concentració urinària d'aquest biomarcador és major en cas de PNA (mitjana 113,6 ng/mL vs. 10,1 ng/mL, en PNA respecte controls, $p < 0,001$), obtenint una AUC 0,952 amb un punt de tall òptim de 29,4 ng/mL, superior a altres paràmetres analítics i urinaris clàssics (41).

En una revisió sistemàtica realitzada per Shaikh *et al.* al 2021, que no inclou l'estudi previ, s'analitzen els estudis publicats que analitzen el paper de NGAL/Lipocalina en el diagnòstic de ITU i PNA. Es troben 3 estudis que avaluen el paper d'aquest biomarcador en orina en PNA, analitzant un total de 162 nens i nenes, amb una S 57-91% i una E 63-77% segons les dades reportades. Conclouen que les probabilitats de diagnòstic del lloc de la infecció d'aquest biomarcador no arriba a la capacitat discriminativa del DMSA en fase aguda (29).

7.3. Paper de les citocines en el diagnòstic de dany renal

La identificació durant la fase aguda de la ITU de pacients amb risc de formació de cicatriu renal permetria seleccionar els pacients que precisin d'estudis diagnòstics més específics i poder avaluar i actuar de forma més acurada en aquests casos, per tal de minimitzar el dany renal definitiu.

En aquest sentit, s'ha avaluat en els últims anys, el paper d'alguns biomarcadors en el diagnòstic precoç de dany renal cicatricial.

En un estudi realitzat per Gokce *et al.* l'any 2010 avaluen el paper d'IL6 i IL8 en el diagnòstic de pacients amb RVU i/o cicatriu renal. En l'anàlisi de 114 pacients, comparen el valor d'aquestes citocines urinàries classificant els pacients en 4 grups (RVU i nefropatia cicatricial, RVU sense cicatriu, cicatriu sense RVU, ni cicatriu ni RVU). Observen que IL8 es troba en majors concentracions en cas de nefropatia cicatricial (mitjana 43,12 pg/mL vs. 16,36 pg/mL, $p=0,002$), mostrant un punt de tall òptim en el risc de cicatriu renal de 10,69 pg/mg creatinina (AUC 0,666, S 85%, E 44%). Així mateix, conclouen que existeix una correlació positiva entre la concentració urinària de IL8 i la severitat de la cicatriu renal ($p<0,05$, R 0,251)(57).

Sheu *et al.* avaluen el paper d'IL1 β en orina en nens amb PNA i el possible paper predictor de cicatriu renal. En una mostra de 41 nens diagnosticats mitjançant DMSA en fase aguda, 12 presentaven cicatriu renal en el control gammagràfic posterior. Observen com la concentració urinària en fase aguda d'IL1 β és estadísticament menor entre els pacients afectes de lesió cicatricial durant el seguiment (mitjana $328,3 \pm 378,4$ pg/mg creatinina vs. $1441,2 \pm 1909,5$ pg/mg creatinina, en cas de cicatriu respecte DMSA normal, $p<0,01$) (25). Els mateixos autors, demostren, en un estudi posterior que la concentració d'IL8 tant en sèrum com a nivell urinari és superior en cas de cicatriu renal, en una població analitzada de 70 PNA (26 cicatriu), essent un bon predictor de dany renal secundari a una PNA (62).

Lee *et al.*, en una població de 261 nens i nenes diagnosticats de ITU febril (124 PNA) analitzen el paper de NGAL/Lipocalina en plasma com a predictor de cicatriu renal en el seguiment posterior. Observen com el valor de NGAL/Lipocalina és significativament més elevat en el grup de pacients amb cicatriu renal ($n=28$) en l'estudi gammagràfic de control ($497,5 \pm 399,6$ ng/mL vs. $255,3 \pm 265,5$ ng/mL, $p=0,002$). Conclouen que valors d'aquest

biomarcador en plasma de 150 ng/mL presenten una elevada sensibilitat S 92.3% (63).

Altres biomarcadors implicats en la resposta immune en pacients amb dany renal han estat tanmateix avaluats.

Les metaloproteinases de la matriu extracel·lular (MMPs) són endopeptidases dependents de zinc, conegudes pel seu paper en la remodelació de teixits a través de la degradació de components de la matriu extracel·lular. La seva expressió i activitat augmenta en situacions de dany tissular i condicions inflamatòries. S'ha suggerit que el desenvolupament de la fibrosi renal és el resultat d'un acúmul excessiu d'aquests components de la matriu extracel·lular (col·lagen tipus IV, proteoglicans, laminina,...) degut a un augment en la seva producció i un descens en la seva degradació. Els components de la matriu extracel·lular són metabolitzats per aquestes MMPs, principalment la MMP9 amb una activitat específica en la degradació del col·lagen tipus IV, principal component de la matriu extracel·lular. La degradació dels components de la matriu extracel·lular es troben regulats per enzims inhibidors de les metaloproteinases de la matriu extracel·lular (TIMPs). La disrupció en aquest balanç pot donar lloc a la fibrinogenesi i a l'aparició de teixit cicatricial a nivell renal (64).

Un estudi realitzat al 2017 per Abedi *et al.*, analitza el paper predictor de dany renal cicatricial de MMP9 i TIMP1 en orina en nens diagnosticats de pielonefritis aguda. En una mostra de 54 nens (16 amb cicatriu renal en l'estudi gammagràfic de control) obtenen valors superiors d'ambdós biomarcadors en el grup de pacients que desenvolupen lesió cicatricial (mitjana 80 ng/mL vs. 71 ng/mL en MMP9, $p=0,037$; mitjana 18,65 ng/mL vs. 15,9 ng/mL en TIMP1, $p=0,022$). Conclouen que l'elevació de MMP9 i TIMP1 tenen una bona especificitat i sensibilitat com a predictor de cicatriu renal, amb una especificitat del 90% si es combinen ambdós biomarcadors (64).

Els estudis avaluats fins a la data, esmentats previament, avaluen el potencial poder predictor de cicatriu de diverses citocines i biomarcadors. Alguns d'aquests resultats són prometedors no només des del punt de vista d'oferir biomarcadors per al diagnòstic de la infecció urinària, la PNA o la cicatriu renal; sinò també perquè ofereixen una possible diana terapèutica en l'ús de tractaments antiinflamatoris que limitin el procés d'activació de la cascada inflamatòria en resposta a la infecció com veurem en el següent apartat d'aquesta introducció. Tanmateix, els diversos estudis que han investigat el paper d'aquestes citocines i biomarcadors en la infecció urinària, són estudis amb una elevada heterogeneïtat pel que fa a les mostres biològiques utilitzades (sèrum i/o orina), els mètodes de recollida d'orina, de diagnòstic de PNA, amb anàlisi de biomarcadors molt diversos, així com també amb un escàs nombre de pacients afectes de cicatriu renal. Per totes aquestes limitacions, els resultats no són conclouents i no es possible donar unes recomanacions fermes pel que fa a la seva determinació en l'actualitat.

8. Tractament

L'objectiu principal del tractament de la ITU serà millorar la simptomatologia, evitar la disseminació de la infecció i la prevenció de les complicacions a llarg termini.

El pilar fonamental del tractament, recaurà doncs, en una adequada antibioteràpia per al control del focus infeccios.

8.1. Antibioteràpia en el maneig de la ITU

L'inici d'antibioteràpia davant la sospita d'infecció urinària haurà d'instaurar-se de forma precoç després de la recollida de mostres per al cultiu. S'ha discutit en els últims anys el paper en el retard de l'inici del tractament antibiòtic en el cas de pacients amb ITU febril i el risc de complicacions. La relació entre el temps transcorregut des de l'aparició dels símptomes fins a l'inici del tractament antibiòtic i la formació de cicatrius renals ha estat analitzada recentment en 3 estudis amb més de 800 pacients avaluats, posant en evidència que el retard en l'inici de l'antibioteràpia està significativament associat a un major risc de desenvolupar cicatrius renals a llarg termini (51,65-66).

Idealment, l'elecció del tractament antibiòtic ha d'estar basada en els resultats de l'urocultiu i l'antibiograma. Tot i així, donat el risc en el retard en l'inici del tractament, en la majoria d'ocasions aquest haurà d'iniciar-se de forma empírica previ al coneixement del microorganisme implicat. La *Taula 2* mostra les recomanacions habituals per a la antibioteràpia empírica segons les característiques clíniques i del pacient.

S'han de tenir present però, una sèrie de consideracions per a l'adequada prescripció antibiòtica empírica, principalment l'edat del pacient, la situació clínica i adequada tolerància oral, la presència de comorbiditat o patologia nefrourològica associada, així com el patró de resistències bacterianes locals.

Taula 2. Antibioteràpia empírica en ITU

Situació clínica		Antibiòtic	Dosi	Durada
Cistitis aguda / ITU baixa	< 12 anys	Cefuroxima axetil	30 mg/kg/dia cada 12 hores	3-5 dies
	>12 anys	Fosfomicina-trometamol	3gr	Dosi única
		Cefuroxima axetil	30 mg/kg/dia c/ 12 hores	3-5 dies
ITU febril / PNA	Sense ingrés	Cefixima	16 mg/kg/dia c/12 h (1er dia), seguit 8 mg/kg/dia c/24 hores	7-10 dies
	Ingrés sa >3 mesos edat	Gentamicina	5 mg/kg/dia c/24 hores	7-10 dies ²
		Cefotaxima ¹	150 mg/kg/dia c/ 6-8 hores	
		Ceftriaxona ¹	50-75 mg/kg/dia c/ 6-8 hores	
	Ingrés en uròpata o < 3 mesos	Ampicil·lina + Gentamicina	200 mg/kg/dia c/ 6 hores 5 mg/kg/dia c/ 24 hores	
		Ampicil·lina + Cefotaxima ²	200 mg/kg/dia c/ 6 hores 150 mg/kg/dia c/ 6-8 hores	

¹ En cas de sepsis o meningitis associada. ² Valorar pas a via oral si estabilitat clínica i afebril.

Sempre que sigui possible, la selecció de l'antibioteràpia empírica inicial es basarà en el patró local de susceptibilitat, evitant aquells antimicrobians que presentin unes resistències superiors al 10-15% enfront als principals microorganismes implicats.

Una revisió publicada amb més de 10 estudis realitzats a Espanya, així com estudis publicats a nivell nacional posteriorment, amb l'objectiu de revisar el perfil etiològic observat en diferents sèries de pacients pediàtrics amb ITU

així com el seu patró de sensibilitat, mostren com l'agent etiològic més freqüent continua essent *E.coli*, amb una prevalença 70-90%, sense canvis substancials al llarg del temps. El patró de sensibilitat antimicrobiana actual, mostra de forma global, una taxa de resistències a ampil·lina entre 50-80%, resistències a trimetoprim-sulfametoxazol en un 20-30% i resistències a amoxicil·lina-clavulànic en un 1-25% (15,67-69).

Actualment, els antibiòtics que mantenen una correcta sensibilitat antimicrobiana són les cefalosporines de segona i tercera generació, la fosfomicina i els aminoglicòsids.

En algunes situacions haurem de tenir present la possibilitat d'altres microorganismes prevalents, i per tant el tractament empíric haurà de ser ajustat. En el cas de menors de 3 mesos, així com en cas de pacients amb patologia nefrourològica obstructiva, davant la possibilitat d'infecció per *Enterococcus* spp, es recomana l'associació amb ampil·lina al tractament de base.

La via d'administració i la durada d'aquest són temes encara controvertits. Tradicionalment s'ha recomanat el tractament antibiòtic per via oral en el cas de ITU baixes o afebrils, i el tractament via endovenosa amb possibilitat de pas posterior a via oral en el cas de PNA o ITU febril. Una revisió sistemàtica realitzada per Strohmeier *et al.* l'any 2014 (70), en consonància amb estudis previs i avalat per Roberts *et al.* a l'informe tècnic de la Acadèmia Americana de Pediatria de 2016 (71), conclou que els pacients amb infecció del tracte urinari superior, sense patologia nefrourològica de base i en absència de clínica d'infecció greu, poder ser tractats per via oral des d'un inici sense que això comporti una pitjor evolució clínica ni augment en el risc de cicatriu renal.

En quant a la durada dels tractaments, encara en debat, dependran clarament segons la localització de la infecció. Així doncs, és prou clar, la recomanació de pautes curtes de 3-4 dies per al tractament de cistitis aguda; per altre banda, la durada òptima en el cas de PNA es troba encara en debat, amb manca de dades fermes per a poder reduir les pautes inferiors a 7-10 dies (70–72).

8.2. Altres tractaments en el maneig de la ITU

D'acord amb el proposat com a probable patogènia en l'aparició de dany renal després d'una PNA, postulant-se com a conseqüència d'una resposta inflamatòria i immunològica generada per a erradicar la infecció tissular a través de mediadors inflamatoris, s'han avaluat diversos tractaments a mode de bloquejar l'activació de la cascada inflamatòria generada i per tant disminuir el risc d'aparició de cicatriu renal.

La experiència de l'ús de dexametasona i altres corticoesteroides en la disminució de seqüeles post-infeccioses importants, com és el cas de la meningitis, dona lloc al potencial efecte beneficiós d'aquests fàrmacs en el maneig de la ITU (73).

En estudis en models animals, la utilització de corticoesteroides, fàrmacs antiinflamatoris com l'ibuprofè, la dapsona o la melatonina/oxitocina han resultat en una reducció significativa en l'aparició de teixit cicatricial renal i l'aparició de complicacions a llarg termini (74–77).

Així doncs, l'estudi de Haraoka *et al.*, utilitza la prednisolona juntament amb ciprofloxací en models animals amb PNA induïda després de la inoculació de *E.coli* (75). Huang *et al.*, també en un model animal, utilitza antibiòtics

combinats amb ibuprofè amb la finalitat d'inhibir la inflamació implicada en la formació de cicatriu renal (77).

Els resultats satisfactoris d'aquests estudis en models animals, donen sentit a posteriors estudis realitzats en humans. Així, l'any 2008, es publica el primer assaig clínic en població infantil que té per objectiu avaluar el paper del tractament amb dexametasona en la disminució de les citocines (IL6 i IL8) com a variable intermitja en la formació de cicatrius renals (78). L'estudi analitza un total de 54 pacients amb ITU febril, 34 dels quals van rebre dexametasona durant 3 dies (0,15 mg/kg/dia) associat a ceftriaxona i 20 controls que van rebre antibioteràpia sola. L'estudi avalua les concentracions urinàries de IL6 i IL8 al diagnòstic i a les 72 hores de tractament, observant una disminució estadísticament significativa en la concentració de les citocines en ambdós moments en el grup de dexametasona ($p < 0,001$), així com una diferència entre el grup experimental i el grup control ($p < 0,05$). Conclouen que l'ús de dexametasona combinat amb la teràpia antibiòtica clàssica podria prevenir la resposta inflamatòria que participa en la formació de la cicatriu renal disminuint de forma significativa la concentració de citocines urinàries implicades en la seva patogènia (78).

Posteriorment, l'any 2011, Huang *et al.* publiquen un assaig clínic realitzat a Taiwan en població infantil que avalua el paper de l'associació de metilprednisolona a l'antibioteràpia habitual en nens i nenes diagnosticats de PNA amb l'objectiu de reduir el risc de cicatriu renal. En una població de 83 infants amb PNA (18 grup experimental i 65 controls) observen una reducció del 50% de la taxa de cicatrizació en el grup tractat amb corticoides respecte el grup control (33,3% cicatrius en el grup experimental vs 60% cicatriu en el grup control) (79).

Dos estudis recents han investigat l'efecte de diferents dosis de dexametasona en nens amb ITU febril sense poder demostrar un clar benefici

d'aquesta en la reducció del risc de cicatriu renal (80,81). Ghaffari *et al.* publica l'any 2019 un assaig clínic que avalua 60 nens amb PNA (30 en el grup experimental que rebien dexametasona endovenosa 0,15mg/kg cada 6 hores durant 4 dies associat a ceftriaxona i 30 pacients en el grup control tractats amb ceftriaxona sola). L'estudi analitza la concentració urinària d'IL6 i IL8 a l'inici i als 4 dies de tractament, així com el risc de cicatriu renal als 4-6 mesos de la infecció, en ambdós grups de tractament. Els autors no observen una diferència significativa ni en la disminució en la concentració de les citocines urinàries ni en l'aparició de cicatriu renal entre ambdós grups estudiats (81). Posteriorment, l'any 2020, Shaikh *et al.* realitzen un assaig clínic amb 546 pacients amb ITU febril i avaluen l'efecte de l'associació de dexametasona oral (0,15mg/kg cada 12 hores 3 dies) a l'antibioteràpia habitual, en la reducció del risc de cicatriu renal. Tot i que l'estudi mostra una menor presència de teixit cicatricial en el grup experimental, els resultats no resulten estadísticament significatius (80).

Així doncs, alguns resultats experimentals han obert les portes a un possible paper beneficiós de l'ús del tractament amb corticoesteroides en pacients amb PNA mentre que altres no han confirmat aquesta prometedora hipòtesi. Aquests resultats dispars provenen d'un nombre encara escàs d'estudis, que han utilitzat metodologies diverses, fet que podria explicar les diferències obtingudes. En conseqüència, es posa en evidència la necessitat en la realització de més estudis en aquesta línia per tal de poder donar recomanacions fermes.

JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

La infecció urinària és una de les infeccions bacterianes més freqüents en edat infantil, principalment en menors de 2 anys, amb una prevalença global entre el 5-8%.

El risc de pielonefritis aguda entre els pacients diagnosticats de ITU febril és variable segons els estudis publicats, essent del voltant d'un 60%. La presència de PNA pot comportar l'aparició de teixit cicatricial al parènquima renal, amb el risc posterior de seqüeles i complicacions a llarg termini.

Es postula que la presència de lesió i cicatriu renal apareix com a conseqüència de la resposta inflamatòria i immunològica, amb l'aparició de citocines pro-inflamatòries i altres quimiocines, que es desencadena en erradicar el bacteri implicat en la infecció a nivell del teixit renal. Les dades publicades sobre el risc de cicatriu renal permanent posterior a un episodi de PNA són molt dispers, entre un 15-60%. La formació de cicatriu pot donar lloc a mig o llarg termini al desenvolupament de complicacions com hipertensió arterial, proteinúria, preeclàmpsia i insuficiència renal crònica.

Malgrat un adequat tractament antibiòtic, la taxa de dany renal permanent es manté elevada. La protecció del dany renal és l'objectiu prioritari del tractament d'aquesta patologia, per tal de disminuir el risc de complicacions que es puguin generar en un futur.

D'acord doncs amb el proposat com a probable patogènia de l'aparició de dany renal després d'una PNA, s'han avaluat diversos tractaments a mode

de bloquejar l'activació de la cascada inflamatòria generada i per tant disminuir el risc d'aparició de cicatriu renal.

Existeixen escassos estudis experimentals en models animals i humans, sobre el possible paper beneficiós de l'ús de corticoesteroides en pacients amb PNA amb resultats dispars.

Donat que la patologia és molt prevalent en població pediàtrica, i que existeixen pocs estudis amb una qualitat metodològica adequada que explorin la disminució del dany renal permanent secundari a una ITU, són necessaris estudis clínics rigorosos que avaluin el potencial poder beneficiós d'alguna intervenció amb aquest objectiu.

La dexametasona és una fàrmac utilitzat en diverses patologies amb l'objectiu del control de seqüeles post-infeccioses, com és el cas de la meningitis.

HIPÒTESI DEL TREBALL:

L'administració de corticoesteroides com la dexametasona, juntament amb l'antibioteràpia convencional durant la fase aguda d'una ITU febril podria reduir el risc de desenvolupar cicatriu renal als 6 mesos del diagnòstic de la primoinfecció, mitjançant el control en l'activació de la cascada inflamatòria generada.

OBJECTIUS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

OBJECTIUS

◎ OBJECTIUS PRIMARIS

- ➊ Avaluar la capacitat del tractament coadjuvant amb dexametasona per a disminuir l'aparició de cicatrius renals en nens amb pielonefritis aguda.
- ➋ Avaluar la capacitat del tractament coadjuvant amb dexametasona per a disminuir la cascada inflamatòria en nens amb pielonefritis aguda.

◎ OBJECTIUS SECUNDARIS

- ➊ Avaluar el percentatge de reducció de cicatriu renal entre el grup control (teràpia convencional) i el grup intervenció (teràpia convencional associada a dexametasona) a partir dels 6 mesos després de l'episodi agut de pielonefritis aguda.
- ➋ Avaluar les diferències entre ambdós grups (grup control i grup intervenció):
 - ✓ Clíniques (dies de febre previ i posterior al tractament, temperatura màxima, % recurrència en els 6 mesos posteriors al diagnòstic)
 - ✓ Inflamatòries (leucòcits, neutròfils, reactants de fase aguda, citocines i altres biomarcadors urinaris)
 - ✓ Radiològiques (presència d'alteració ecogràfica, presència de RVU mitjançant CUMS, presència de cicatriu renal mitjançant l'estudi de DMSA a partir dels 6 mesos de la primoinfecció)

- 3** Analitzar la concentració de citocines i biomarcadors urinaris, per a objectivar possibles diferències entre:
 - ✓ Biomarcadors urinaris entre ambdós grups d'intervenció (tant en la fase aguda com en la fase de control a les 72 hores)
 - ✓ Biomarcadors urinaris entre els pacients afectes de cicatriu renal respecte als que no presentaven en el control gammagràfic als 6 mesos
 - ✓ Biomarcadors urinaris segons característiques clíniques (edat, sexe i febre)
 - ✓ Biomarcadors urinaris segons resultats ecogràfics
 - ✓ Biomarcadors urinaris entre els pacients amb i sense RVU

- 4** Determinar factors predictors de dany renal permanent.

- 5** Valorar l'efecte de la intervenció sobre subgrups de risc elevat, com per exemple pacients amb RVU.

- 6** Avaluar diferències entre els pacients diagnosticats de cistitis aguda febril i PNA:
 - ✓ Diferències clíniques (edat, sexe, febre)
 - ✓ Analítiques (leucòcits, neutròfils, PCR i PCT)
 - ✓ Concentracions dels biomarcadors urinaris en fase aguda

METODOLOGIA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

METODOLOGIA

1. Disseny de l'estudi

Assaig clínic, aleatoritzat, multicèntric, doble cec, en fase III, realitzat en nens de 1 mes a 14 anys d'edat amb ITU febril probable. L'estudi rep l'acrònim DEXCAR.

2. Centres participants

Els centres hospitalaris participants van ser:

-  Hospital Universitari Sant Joan de Reus
-  Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona
-  Hospital Pius de Valls
-  Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
-  Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona
-  Hospital Universitari General de Catalunya de Sant Cugat del Vallès
-  Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Múrcia
-  Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena

3. Població d'estudi

Estudi realitzat en població infantil des d'un mes de vida fins a 14 anys amb sospita de primera infecció urinària febril atesos als serveis d'urgències pediàtriques dels centres participants.

Els pacients que complien criteris d'ingrés hospitalari segons les recomanacions de la *Guía de Práctica Clínica de la Infección del Tracto Urinario* (3) eren convidats a participar en l'estudi.

Criteris d'inclusió:

Pacients de 1 mes a 14 anys d'edat diagnosticats d'un primer episodi de ITU febril confirmada (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) que complien criteris d'ingrés i que acceptaven participar en l'estudi.

- Definició ITU confirmada: Urocultiu positiu analitzat mitjançant la recollida d'orina segons tècnica estèril.
 - *Pacient continent:* > 100.000 UFC/mL mitjançant orina recollida a la meitat de la micció prèvia neteja.
 - *Pacient no continent:* > 10.000 UFC/mL mitjançant orina recollida per sondatge vesical de forma estèril.

- Criteris d'ingrés segons de GPC ITU (3)
 - Edat menor de 3 mesos
 - Afectació de l'estat general o aspecte tòxic
 - Vòmits o intolerància de la via oral
 - Deshidratació. Mala perfusió perifèrica
 - Situació de risc intermedi, a valorar segons criteri mèdic la necessitat d'ingrés:
 - Febre elevada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) en nens o nenes de 3 a 6 mesos d'edat.

- Persistència de febre superior a 48 hores després de l'inici de tractament ambulatori
- Factors de risc de microorganisme no habitual (antibioteràpia o hospitalització recent, cateterisme)
- Història familiar de RVU
- Infeccions urinàries febrils de repetició
- Elevació important dels reactants de fase aguda

Criteris d'exclusió:

- Al·lèrgics a dexametasona
- Presa prèvia de tractament amb corticoides orals o parenterals previ de forma continuada en els últims dos mesos
- Antecedent personal de patologia endocrinològica (per exemple insuficiència suprarrenal o diabetis mellitus mal controlada)
- Antecedent personal de tractament immunosupressor
- Antecedent personal de càncer
- Antecedent personal d'uropatia coneguda (per exemple coneixement previ de RVU, dilatació de la via urinària o altre tipus de CAKUT)
- Antecedent d'immunització amb vacuna de virus vius en les dues setmanes prèvies a l'inici de la intervenció
- Sospita de ITU afebril
- Urocultiu negatiu
- Aquells pacients que complien criteris d'inclusió però que en el seguiment posterior presentaven un nou episodi de PNA en el període dels 6 mesos posteriors eren exclosos de l'estudi.
- Aquells pacients que complien criteris d'inclusió però que en l'estudi posterior presentaven un DMSA en fase aguda dins de la normalitat, eren diagnosticats de cistitis aguda i per tant exclosos per a l'anàlisi de l'objectiu principal de l'estudi.

4. Aleatorització

Els pacients participants eren assignats aleatòriament en una proporció de 1:1 utilitzant el software EPIDEAT 4.2. (*Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia*). L'assignació de l'ocultament va ser assegurada mitjançant la preparació de sobres tancats preparats per un investigador no involucrat en el reclutament dels pacients o l'anàlisi de l'estudi. Cada tractament va ser representat per dos grups (A o B) dels que dos corresponien a dexametasona i dos a placebo, de manera que quedaria balancejat cada 10 casos (per exemple: ABBAABBABA). D'aquesta manera, un grup era candidat a rebre dexametasona 0,3 mg/kg cada 12 hores durant 3 dies o placebo (clorur sòdic 0,9% amb el mateix volum i règim d'administració). Ambdós productes eren indistingibles visualment. El cegament de la composició de cadascun dels productes (A o B) es va mantenir fins al final de l'estudi.

5. Intervenció

Els pacients que complien els criteris d'inclusió, i per tant tenien un DMSA alterat en fase aguda que definia la presència de PNA, eren assignats de forma aleatòria i cegada en un dels grups d'intervenció.

- **Grup intervenció:** candidat a rebre dexametasona (0,3mg/kg cada 12 hores durant 3 dies) associat a l'antibioteràpia empírica habitual.
- **Grup control:** candidat a rebre placebo (en forma, dosi i via d'administració igual que la intervenció) associat a l'antibioteràpia empírica habitual.

6. Mesures d'efecte principals

- Modificació de les citocines inflamatòries en orina en la fase aguda de la intervenció.
- Determinació del dany renal permanent després de la PNA mesurat mitjançant DMSA de control en un període superior als 6 mesos des de la infecció.

7. Protocol d'estudi

Valoració inicial del pacient al Servei d'Urgències Pediàtriques:

- Acceptació i signatura per part dels progenitors/tutors legals a ser inclosos en l'estudi.
- Assignació del grup d'intervenció segons aleatorització.
- Recollida de mostra d'orina mitjançant tècnica estèril per a urocultiu.
- Recollida de mostra d'orina per a estudi de citocines i altres biomarcadors urinaris.
- Extracció de sang per a anàlisi bàsic (hemograma, urea, creatinina, ionograma, PCR i PCT, si disponible al centre reclutador) i hemocultiu de sang perifèrica.

Maneig i estudis durant l'ingrés:

- Administració de l'antibioteràpia empírica parenteral segons protocol de cada centre, amb ajust posterior i pas a via oral segons evolució clínica i resultats microbiològics.
- Administració del producte segons el grup d'intervenció assignat (dexametasona o placebo) segons el règim prèviament esmentat.

- Control glucèmic durant l'ingrés a mode de valorar possibles situacions d'hiperglucèmia secundària.
- Ecografia reno-vesical.
- Estudi de gammagrafia renal (DMSA) en les primeres 72 hores d'ingrés (DMSA en fase aguda).
- Recollida de mostra d'orina a les 72 hores de l'inici del tractament.

Seguiment i estudis posteriors:

- Es va realitzar seguiment ambulatori per part de nefrologia pediàtrica de cada centre de tots els pacients diagnosticats de PNA
- Valoració de RVU mitjançant la realització de CUMS a partir de les 4-6 setmanes de la infecció aguda.
- Estudi de gammagrafia renal (DMSA) de control a partir dels 6 mesos de la primoinfecció.

8. Estudis d'imatge

8.1. Gammagrafia renal amb tecneci 99m-dimercaptosuccinic o DMSA

L'estudi de DMSA en fase aguda es va realitzar dins de les primeres 72 hores de tractament per tal de definir la presència de lesió renal aguda diagnòstica de PNA.

La realització d'un segon estudi de DMSA en fase de control es va realitzar a partir dels 6 mesos de la primoinfecció en aquells pacients diagnosticats de PNA en el DMSA en fase aguda per tal de diagnosticar la presència de lesió cicatricial permanent.

Les imatges gammagràfiques es realitzaven 3 hores després de l'administració endovenosa del radiotraqador amb un col·limador paral·lel de baixa energia (LEGP) focalitzat a nivell renal amb la realització de projeccions anterior, posterior i obliqua (34).

La lectura de les imatges obtingudes dels estudis gammagràfics va ser centralitzada a posteriori per a l'anàlisi de l'estudi per part d'un sol observador especialista en medicina nuclear a mode de reduir la variabilitat interobservador.

- Diagnòstic de PNA en el DMSA en fase aguda: el diagnòstic de PNA es va definir per la disminució de la captació del radiotraqador multifocal o difusa, amb o sense pèrdua dels contorns renals (*Figura 4*).
- Diagnòstic de cicatriu renal en el DMSA en l'estudi de control: el diagnòstic de cicatriu renal es va definir per la persistència en la disminució de la captació del radiotraqador, amb o sense pèrdua dels contorns o disminució del volum renal comparat amb l'estudi gammagràfic previ (*Figura 4*).

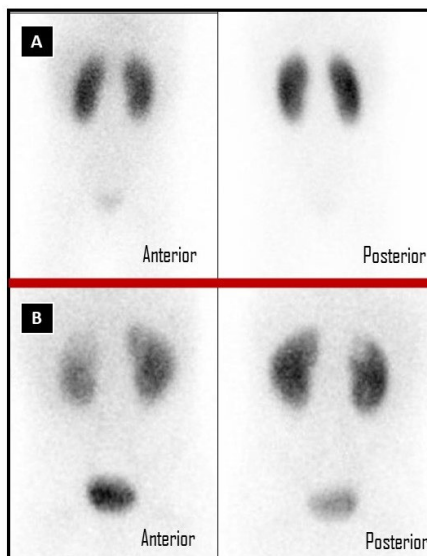


Figura 4. Imatges DMSA. A) DMSA normal.

B) DMSA lesió pol superior i inferior dret

Per tal d'avaluar la severitat del dany renal es va definir un score de gravetat basat en les àrees renals afectades acord als criteris establerts per Keren *et al.* en l'estudi RIVUR (*Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux*) (82). Breument, l'estudi RIVUR defineix cada ronyó en 12 segments i la presència de lesió renal es defineix en 5 nivells de gravetat: grau 0 (sense presència de lesions), grau 1 (1-2 segments renals afectats), grau 2 (3-4 segments renals afectats), grau 3 (més de 4 segments renals afectats) i grau 4 (atrofia renal global).

En base als nivells de gravetat definits en l'estudi RIVUR, es va definir un score propi mitjançant la suma aritmètica segons el grau d'afectació acord al nivell de gravetat del sistema RIVUR en ambdós ronyons (*REnal Damage Severity Score, REDSS*).

El **REDSS**, per tant, es podia definir segons la següent puntuació (*Figura 5*):

- **0 punts:** no evidència de lesió renal. Es descarta la presència de PNA o cicatriu renal segons aquesta classificació
- **1 punt:** gravetat de nivell 1 segons l'escala definida en l'estudi RIVUR (per exemple, un sol ronyó afectat amb un nivell de gravetat de 1 segons RIVUR).
- **2 punts:** sumatori de 2 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple grau 2 d'un sol ronyó amb l'altre ronyó sa o afectació d'ambdós ronyons amb grau 1 cadascun d'ells segons RIVUR).
- **3 punts:** sumatori de 3 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple grau 3 en un sol ronyó o un ronyó amb grau 1 i un altre amb grau 2 segons RIVUR).

- **4 punts:** sumatori de 4 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple grau 4 en un sol ronyó; un ronyó amb grau 1 i un altre amb grau 3; o ambdós ronyons afectats amb grau 2 segons RIVUR).
- **5 punts:** sumatori de 5 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple ambdós ronyons afectats un amb grau 1 i l'altre 4, o grau 2 i 3, segons RIVUR).
- **6 punts:** sumatori de 6 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple ambdós ronyons afectats un amb grau 2 i l'altre 4, o grau 3 i 3, segons RIVUR).
- **7 punts:** sumatori de 7 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (per exemple ambdós ronyons afectats un amb grau 3 i l'altre 4, segons RIVUR).
- **8 punts:** sumatori de 8 segons els graus d'afectació per cadascun d'ambdós ronyons segons la classificació RIVUR (ambdós ronyons afectats amb grau 4 segons RIVUR).

El REDSS es va calcular en ambdós estudis de DMSA, en fase aguda i en l'estudi de control. Es va definir com a dany renal sever en cas de puntuació definida segons $REDSS \geq 3$.

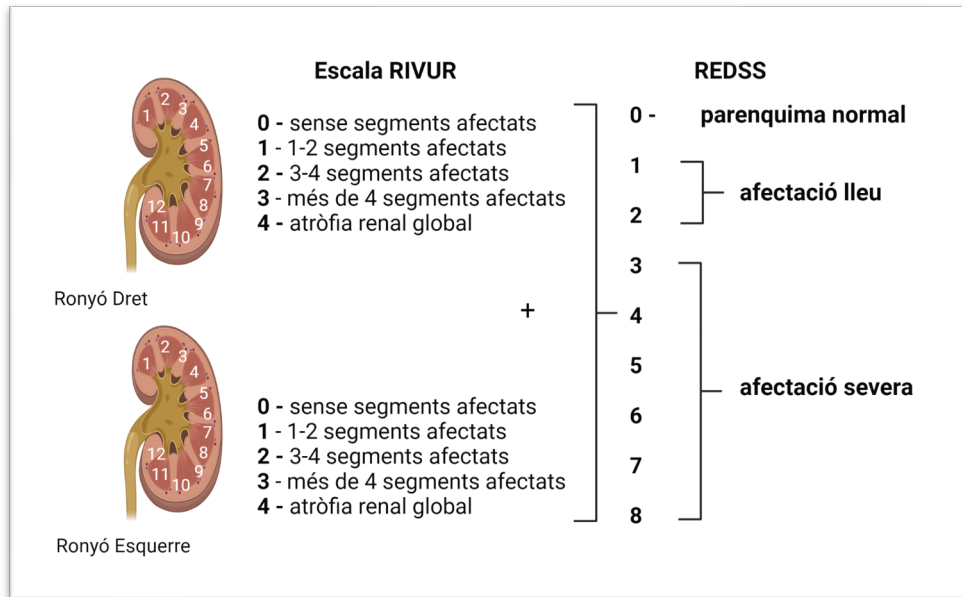


Figura 5. Renal Damage Severity Score (REDSS)

8.2. Ecografia reno-vesical

Durant la fase aguda de la infecció es va realitzar una ecografia reno-vesical a tots els pacients inclosos en l'assaig clínic. L'estudi ecogràfic es realitzava per un especialista en radiodiagnòstic del propi centre reclutador, sense ser coneixedor del grup d'intervenció al que pertanyia el cas.

Els resultats ecogràfics es varen classificar segons:

- **Ecografia normal**
- **Ecografia alterada**
 - Anomalies congènites renals i del tracte urinari (CAKUT) (9)

- Dilatació del tracte urinari. Aquesta a la seva vegada es va definir i classificar segons l'últim consens en el sistema de classificació de les dilatacions del tracte urinari (83) (*Figura 6*)
 - *Baix risc*: diàmetre antero-posterior (AP) de la pelvis renal 10-15mm. Pot estar present la dilatació calicial central, però no de calces perifèrics.
 - *Risc intermig*: diàmetre AP de la pelvis renal ≥ 15 mm. S'engloba en aquest grup, la presència de dilatació calicial perifèrica o visualització dels urèters dilatats. El parènquima renal, en gruix i aparença, i la bufeta es visualitzen dins de la normalitat. En cas de dilatació pielocalicial perifèrica però diàmetre AP de pelvis renal <15 mm també és considera risc intermig.
 - *Risc alt*: aquells casos amb presència de diàmetre AP ≥ 15 mm, dilatació calicial perifèrica i dels urèters, juntament amb la presència d'aprimament de parènquima renal, augment de la ecogenicitat i/o disminució de la diferenciació cortico-medul·lar, o alteracions a nivell de bufeta de l'orina (engruiximent de paret, ureterocele, dilatació de la uretra posterior). Els casos amb alteració de parènquima renal, tot i diàmetre AP de la pelvis renal <15 mm, es consideraran d'alt risc.

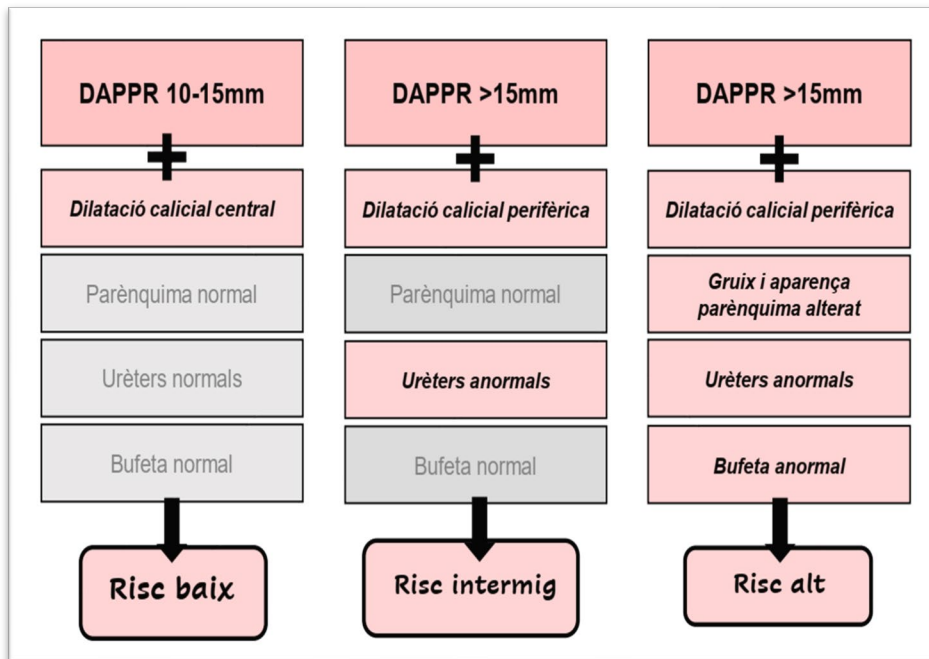


Figura 6. Classificació de risc segons dilatació tracte urinari. DAPPR: Dilatació AP pelvis renal. Adaptat de Nguyen et al. (83)

8.3. Cistouretrografia miccional seriada

En aquells pacients amb diagnòstic de PNA es sol·licita una CUMS a les 2-4 setmanes de la primoinfecció amb l'objectiu d'avaluar la presència i severitat de RVU.

Es classifica la severitat del RVU segons la recomanació de la *International Reflux Study Commite* (13):

- **Grau I:** el reflux arriba a urèter sense que aquest es dilati.
- **Grau II:** el reflux arriba a urèter, pelvis i calces renals, sense que estiguin dilatats
- **Grau III:** es produeix una lleu dilatació de urèter, pelvis i calces renals, sense dilatació de fòrnix.

- **Grau IV:** moderada dilatació ureteropielocaliciliar, amb cert grau de tortuositat, però mantenint la visualització de les impressions papil·lars.
- **Grau V:** gran dilatació ureteropielocaliciliar amb tortuositat greu, amb pèrdua de la morfologia caliciliar normal i de la visualització de les impressions papil·lars.

Es divideix posteriorment el RVU en:

- RVU no dilatat (RVU grau I i II)
- RVU dilatat (RVU grau III a V)

8.4. Estudi citocines i altres biomarcadors urinaris

Es van recollir alíquotes de mostres d'orina per a l'anàlisi de citocines i altres biomarcadors a l'ingrés i després de 72 hores de tractament. Les mostres es van mantenir congelades a -80 ° C fins a l'anàlisi.

De cada mostra d'orina recollida es van analitzar un total de 9 biomarcadors així com la creatinina urinària per tal de normalitzar posteriorment el valor obtingut.

Les citocines i biomarcadors analitzats van ser:

- ⊙ Matrix metalloproteinase-9 (MMP9)
- ⊙ Interleucina 1 β (IL1 β)
- ⊙ Interleucina 6 (IL6)
- ⊙ Interleucina 8 (IL8)
- ⊙ Factor de Necrosi Tumoral α (TNF α)
- ⊙ Kidney Injury Molecule 1 (KIM1)
- ⊙ Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP1)
- ⊙ NGAL/Lipocalin-2
- ⊙ Cistatina C

Els biomarcadors IL1 β , IL6, IL8, TNF α , KIM1, TIMP1, NGAL/Lipocalin-2 i cistatina C van ser analitzats per mitjà d'un immunoassaig múltiple Luminex 200TM seguint les instruccions del fabricant. Breument, IL1, IL6, IL8 i TNF van ser analitzades conjuntament utilitzant *Human high-sensitivity T-cell magnetic bead panel* (Merk Millipore ref. HSTCMAG-28SK, Merk KGaA, Darmstadt, Alemanya) i KIM1 van ser analitzades conjuntament utilitzant un *Human Kidney Injury magnetic bead panel 1* (Merk Millipore ref. HKI1MAG-99K, Merk KGaA, Darmstadt, Alemanya); NGAL/Lipocalina-2 i cistatina C van ser analitzades conjuntament amb un *Human Kidney Injury magnetic bead Panel 2* (Merk Millipore ref. HKI2MAG-99K, Merk KGaA, Darmstadt, Alemanya). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) va ser analitzat per mitjà de ELISA using *Human MMP-9 ELISA Kit* (Sigma ref. RAB0372-1KT, Merk KGaA, Darmstadt, Alemanya).

En tots els casos, es va realitzar una primera prova per determinar si era necessària la dilució de la mostra amb mostres diluïdes 1/2, 1/10, 1/100 i 1/200. Els resultats van mostrar que la dilució de la mostra no era necessària en cap dels casos. L'experiment es va realitzar seguint les instruccions del fabricant i es van llegir les plaques al sistema *Bio-PlexTM 200 Bio-Plex Manager Software v.6.1. Build 727* (Bio-Rad, Hercules, USA).

Els resultats de cada biomarcador es van dividir per la creatinina urinària, mesurada amb el mètode Jaffe mitjançant un assaig colorimètric cinètic per a la normalització (84). Aquests biomarcadors es van seleccionar d'acord amb la literatura anterior i la possibilitat tècnica de ser detectats en conjunt en un anàlisi múltiple (26–29,39,57,61,62,64,85).

8.5. Registre de dades

El registre de dades demogràfiques, clíniques i de resultats es van recollir a través d'un quadern de recollida de dades (QRD).

8.6. Càlcul del tamany de la mostra i anàlisi estadístic

La mida de la mostra (81 per grup) es va calcular acord a les dades publicades per Huang et al (79) que van informar d'una reducció del 50% en el risc de cicatrius renals entre els nadons tractats amb corticoides i assumint una prevalença de cicatrius renals en el grup placebo al voltant del 40%. Vam suposar una taxa d'abandonament durant el seguiment del 10%, un error α de 0,05 i una potència de 80%, pel que el càlcul del tamany mostral final va ser de 90 pacients per grup de tractament. Per a aquests càlculs es va fer servir el programa *Epidat 4.2* (Conselleria de Sanidade, Xunta de Galicia).

Tots els anàlisis estadístics es van realitzar amb IBM SPSS Statistics per a Windows versió 27.0 (IBM Corp. Armonk, USA). La significació estadística es va acceptar a $p < 0,05$. Les variables quantitatives es mostren en mitja (\pm desviació estàndard) o mitjana (rang interquartil (RIC)) després de la comprovació de la normalització de les variables mitjançant el test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables categòriques es mostren en valor (n) i percentatge (%). Els test T-student i U de Mann-Whitney s'utilitzen per a la comparació estadística entre grups. El test de X^2 s'utilitza per a l'anàlisi comparatiu de variables categòriques. Per a les correlacions de variables quantitatives es van utilitzar els test de Pearson o Spearman. La precisió diagnòstica per als nivells de citocines en orina es van calcular amb una corba de rendiment diagnòstic (ROC). L'evolució longitudinal dels nivells de biomarcadors urinaris es va analitzar mitjançant ANOVA bidireccional per a mesures repetides. Es va realitzar un anàlisi de regressió logística per avaluar l'efecte de la intervenció i els biomarcadors urinaris sobre la presència posterior de cicatrius renals, ajustant-se als factors de confusió rellevants (reflux vesico-ureteral, germen, edat, sexe i REDSS).

8.7. Consideracions ètiques i legals

L'estudi va complir els principis de la Declaració de Hèlsinki i va ser aprovat pels comitès d'ètica locals de cada centre participants així com per l'Agència Espanyola de Regulació (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) (*Annexe 1*).

Es va obtenir el consentiment informat per escrit de tots els pares o cuidadors.

L'estudi va seguir les recomanacions de les guies CONSORT (86).

L'assaig clínic es va registrar a *Clinicaltrials.gov* com a NCT02034851.

RESULTATS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

RESULTATS:

1. UTILITAT DE LA DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DE CICATRIU RENAL EN PIELONEFRITIS AGUDA

Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial

Neus Rius-Gordillo, Natàlia Ferré, Juan David González, Zaira Ibars, Ester Parada-Ricart, Maria Gloria Fraga, Sara Chocron, Manuel Samper, Carmen Vicente, Jordi Fuertes, Joaquín Escribano, on behalf of the DEXCAR Study Group

Article publicat a: *Pediatric Nephrology* Gener 2022

ISI Journal Citation Reports Ranking ® 2022:

2n quartil en la categoria de Pediatria

Factor d'impacte: 3.00

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo



ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial

Neus Rius-Gordillo^{1,2,3} · Natàlia Ferré^{1,3} · Juan David González⁴ · Zaira Ibars⁵ · Ester Parada-Ricart^{2,3,6} · Maria Gloria Fraga⁷ · Sara Chocron⁸ · Manuel Samper⁹ · Carmen Vicente¹⁰ · Jordi Fuertes¹¹ · Joaquín Escribano^{1,2,3,12} · on behalf of the DEXCAR Study Group

Received: 18 October 2021 / Revised: 4 December 2021 / Accepted: 6 December 2021

© The Author(s) 2021

Abstract

Background Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood and is associated with long-term complications. We aimed to assess the effect of adjuvant dexamethasone treatment on reducing kidney scarring after acute pyelonephritis (APN) in children.

Methods Multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (RCT) where children from 1 month to 14 years of age with proven APN were randomly assigned to receive a 3-day course of either an intravenous corticosteroid (dexamethasone 0.30 mg per kg/day) twice daily or placebo. The late technetium 99 m-dimercaptosuric acid scintigraphy (> 6 months after acute episode) was performed to assess kidney scar persistence. Kidney scarring risk factors (vesicoureteral reflux, kidney congenital anomalies, or urinary tract dilatation) were also assessed.

Results Ninety-one participants completed the follow-up and were finally included (dexamethasone $n = 49$ and placebo $n = 42$). Both groups had similar baseline characteristics. Twenty participants showed persistent kidney scarring after > 6 months of follow-up without differences in incidence between groups (22% and 21% in the dexamethasone and placebo groups, $p = 0.907$). Renal damage severity in the early DMSA ($\beta = 0.648$, $p = 0.023$) and procalcitonin values ($\beta = 0.065$, $p = 0.027$) significantly modulated scar development. Vesicoureteral reflux grade showed a trend towards significance ($\beta = 0.545$, $p = 0.054$), but dexamethasone treatment showed no effect.

Conclusion Dexamethasone showed no effect on reducing the risk of scar formation in children with APN. Hence, there is no evidence for an adjuvant corticosteroid treatment recommendation in children with APN. However, the study was limited by not achieving the predicted sample size and the expected scar formation.

Trial registration Clinicaltrials.gov, NCT02034851. Registered in January 14, 2014.

Keywords Acute pyelonephritis · Corticosteroids · Kidney scar · Children

Introduction

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood and is associated with long-term complications such as kidney scarring and later arterial

hypertension, proteinuria, pre-eclampsia, and chronic kidney disease [1, 2].

Both age and sex modulate UTI incidence. It is estimated that 8–10% of girls and 2–3% of boys will suffer from a symptomatic urinary infection before the age of 7 [3–8]. Between 50 and 80% of patients with febrile UTI have acute pyelonephritis (APN) [9].

The pathogenesis of kidney scarring after APN is not completely understood. It is postulated that both acute kidney injury and scarring appear as a consequence of the inflammatory and immunological response triggered to eradicate kidney tissue infection through the activation of inflammatory mediators such as cytokines [10, 11]. The incidence

Neus Rius-Gordillo and Natàlia Ferré contributed equally as co-first authors

A complete list of study group members appears in the Acknowledgments

✉ Joaquín Escribano
joaquin.escribano@urv.cat

Extended author information available on the last page of the article

Neus Rius Gordillo

of permanent kidney scarring after APN is highly variable (10–60%) [9, 12–14].

Recently, animal and human studies proposed a blockade of the inflammatory cascade involved in kidney scarring as a therapeutic option. In animal models, the use of corticosteroids, anti-inflammatory drugs (ibuprofen), dapsone, or melatonin/oxytocin resulted in a significant reduction in kidney scarring and its long-term consequences, probably due to an inhibitory effect on neutrophilic infiltration [15–19].

An important objective while treating patients with APN is to avoid permanent kidney damage. Therefore, any intervention that reduced kidney scarring would have a great impact, as it would decrease the incidence of chronic kidney failure or hypertension in adulthood. Previous results reported possible benefits of using corticosteroids that could lead to a change in the prognosis of APN patients [20–22]. Among corticosteroids, dexamethasone is an outstanding candidate due to its greater potency, extensive clinical knowledge, and previous benefits observed in the treatment of other infections, such as meningitis, where it reduced permanent sequelae [23].

The scarce literature published in pediatric APN patients shows differing methodologies and results [20–22]; thus, more trials are needed to establish well-based recommendations. Hence, our objective was to evaluate the effect of adjuvant dexamethasone treatment on kidney scarring after APN in children in a randomized clinical trial (RCT).

Methods

This study was a phase III, double-blind, placebo-controlled, multicentric RCT performed in children with APN. The study was conducted in 8 Spanish hospitals corresponding to the acronym of DEXCAR.

Study population

Children aged 1 month to 14 years with a first febrile ($T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) UTI episode who attended the emergency room service of the participating hospitals were considered for inclusion. Patients who fulfilled the criteria for hospital admission (as reported in the National Clinical Guidelines of Urinary Tract Infection [3]) were invited to participate in the study, and informed consent was obtained from caregivers. UTI was confirmed by a positive culture analysis in an appropriate urine collection method (clean catch in continent children (positive culture if $> 100,000\text{ CFU/mL}$) and catheterization in noncontinent children ($> 10,000\text{ CFU/mL}$)) [24]. All eligible children whose parents agreed to RCT enrollment underwent technetium 99 m-dimercaptosuric acid renal scintigraphy (DMSA) to confirm the presence of APN.

Exclusion criteria: endocrinological disease, immunosuppression treatment, cancer, or known uropathy (i.e., known VUR, CAKUT, and UTD). Patients with normal acute DMSA and those who developed a second UTI before the late DMSA assessment (minimum of 6 months of follow-up) were also excluded from the study and posterior analysis.

Intervention

We performed randomization using EPIDAT 4.2 software (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia). Concealing assignment was ensured by means of sealed envelopes that were prepared by an investigator not involved in the recruitment or analysis. We randomly assigned children in blocks of four in a 1:1 ratio to receive a 3-day course of either intravenous corticosteroid (dexamethasone 0.30 mg/kg , twice daily 3 days) or placebo (sodium chloride 0.9% with the same volume and administration regimen). Dexamethasone dose was similar to that used in other pediatric infectious diseases such as meningitis [23].

All patients received initial empirical antibiotic therapy according to each center protocol (first parenteral followed by oral therapy according to clinical criteria), and the adjustment depended on the antibiogram results.

Follow-up and image assessment

Early DMSA was performed within the first 72 h of treatment. The criterion for APN was the presence of a multifocal or diffuse photopenia, with or without loss of kidney contours. A second DMSA was performed after a minimum of 6 months, and kidney scarring was defined as a persistent photopenic cortical defect(s) with or without loss of contour or volume compared with the first assessment examination. Images were acquired 3 h after radiotracer intravenous administration with a low energy general purpose (LEGP) parallel collimator and focused on the kidney area in anterior, posterior, and oblique projections [25]. A blinded unique nuclear medicine physician centralized DMSA assessment analyses to reduce interobserver variability. Renal function difference between both kidneys (in %, excluding bilateral impairment cases) was obtained from the DMSA assessment comparing radiotracer uptake. We used this difference % as a proxy indicator of functionality loss by the injury.

To assess the degree of kidney damage, we defined a score based on the affected areas of each kidney, according to criteria established for the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study, where each kidney is divided into 12 segments and the kidney damage is defined by 5-level grading system (briefly, grade 0 if

Neus Rius Gordillo

no lesions are seen, grade 1 in case of 1–2 renal segments affected, grade 2 in case of 3–4 segments, grade 3 if more than 4 segments involved and grade 4 in those cases with global kidney atrophy) [26]. To assess the severity of damage of both kidneys, we defined a score as the arithmetic sum of the degree of involvement of each kidney. Thus, the renal damage severity score (REDSS) ranged from 0 points (no injuries on the DMSA) to an hypothetical 8-point score for a global diffuse photopenia of both kidneys. If the REDSS score was ≥ 3 points, we considered global damage as severe. The REDSS was calculated in both the early and the late DMSA scan evaluations.

During the acute phase, patients underwent abdominal ultrasound and voiding cystourethrography (VCUG). Abdominal ultrasound was performed by the local radiologist at each center, who was blinded to the treatment. The results were classified as a normal ultrasound, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), or urinary tract dilatation (UTD) according to the last multidisciplinary consensus UTD classification system [27, 28]. Voiding cystourethrography was performed 2–4 weeks after APN diagnosis. Vesicoureteral reflux (VUR) was graded I–V according to the US International Study Committee on Vesicoureteral Reflux in Children [29]. VUR was defined as nondilated VUR (grades 1 and 2) and dilated VUR (grades 3–5).

Other clinical and analytical data

Fever ($^{\circ}\text{C}$) was measured at the emergency room service, and days of previous fever ($> 38^{\circ}\text{C}$) were recorded as reported by parents. We performed a blood and urine test at the time of admission. We analyzed the hemogram, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), ionogram, urea, and creatinine. Blood and urine cultures were performed in all patients before the initiation of antibiotherapy.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as the means (\pm SD) or medians (interquartile ranges) after assessing the normal distribution of variables with a Kolmogorov–Smirnov test. Categorical variables were expressed as n and percentage (%). T-tests or Mann–Whitney U-tests were used for statistical comparisons during the cross-sectional analysis between groups. Pearson's chi-squared test was used for the statistical comparison of the categorical data. Correlations between quantitative variables were performed by Pearson or Spearman test as appropriate. We performed logistic regression analysis to assess the effect of the intervention on later kidney scar presence, adjusting for relevant confounders (vesicoureteral reflux, germ, age, sex, etc.).

The statistical significance was accepted at $p < 0.05$. The data management and analyses were conducted using IBM SPSS Statistics software version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

The sample size (81 per group) was calculated using data reported by Huang et al. [20] that reported a 50% reduction in kidney scarring risk among infants treated with corticosteroids and assuming a kidney scarring prevalence in the placebo group of about 40%. We assumed an attrition rate during follow-up of 10%, an α error of 0.05, and a power of 80%. We used the Epidat 4.2 program for these calculations (see above).

Legal and ethical considerations

The study fulfilled the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committees of each participating center as well as by the Spanish Regulatory Agency (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Written informed consent was obtained from all parents or caregivers. The study followed the recommendations of the CONSORT guidelines [30]. This clinical trial was registered at Clinicaltrials.gov as NCT02034851.

Results

One hundred eighty-four patients were recruited between April 2013 and April 2018. After recruitment, 4 parents withdrew their consent; therefore, 180 infants were randomly allocated to receive dexamethasone ($n = 92$) or placebo ($n = 88$). Acute pyelonephritis was confirmed by DMSA and a positive urine culture in 116 infants (60 in the dexamethasone group and 56 in the placebo group). Ninety-one patients (49 and 42 in the dexamethasone and placebo groups, respectively) completed the follow-up and were finally analyzed. Figure 1 shows the flowchart of the study. Twenty-one infants were lost to follow-up (11 in the placebo group and 10 in the intervention one) and four had a second APN before the late DMSA examination (3 in the placebo and 1 in the intervention group). There were no differences between study groups in the number or the reasons for withdrawing (including UTI recurrence; 5.4% vs. 1.7% in placebo and intervention groups respectively, $p = 0.5623$).

Among the included 91 infants, 74% were females. The median age was 9 months (IQR 4–21 months, from 1 month to 11 years). Eighty percent of infants ($n = 73$) were younger than 2 years, and almost 63% ($n = 57$) were younger than 1 year. As expected, 98% of infections were caused by *Escherichia coli*. The empiric antibiotic therapy administered was gentamicin in 43% of patients ($n = 39$), amoxicillin-clavulanic acid in 29% ($n = 26$) and cephalosporin in 29% ($n = 26$). None of the patients had associated

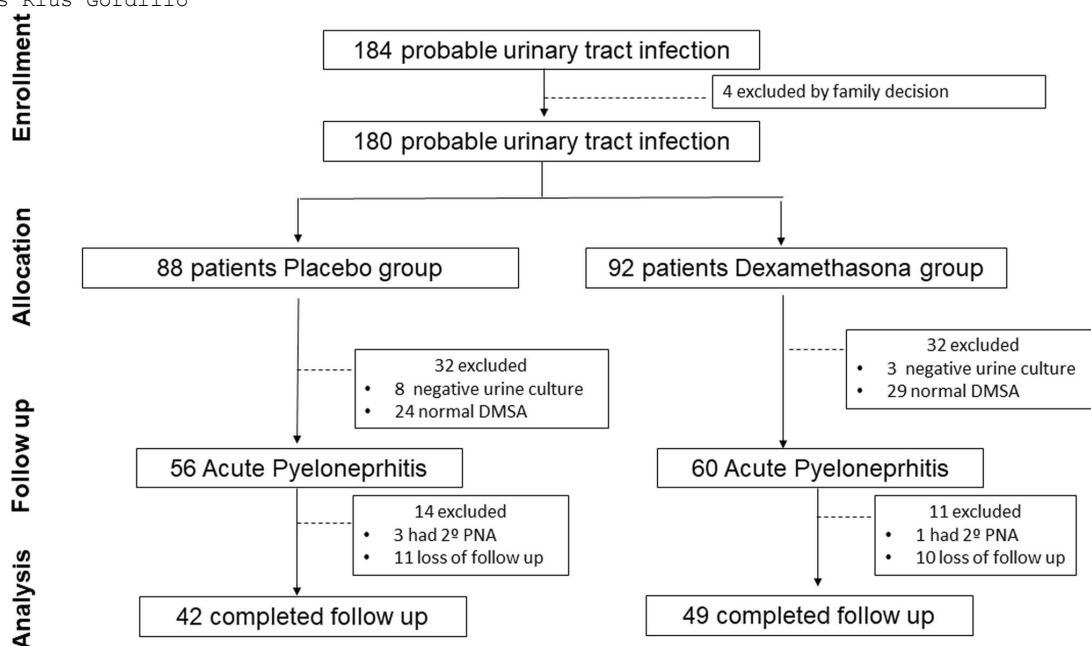


Fig. 1 Flow chart

bacteremia or other complications including infection by resistant microorganisms. Abdominal ultrasound was abnormal in 11 patients (12%) (9 UTDs and 2 CAKUTs (double ureteral system in one patient and renal ectopy in the other)). Among patients with any UTD, none of them were classified in the high-risk group according to the new consensus classification (44% low risk and 56% moderate) [28].

Vesicoureteral reflux was confirmed in 12 patients (15% among the 83 who completed the VCUG assessment). All patients showed a coincidence of the APN with the reflux side. Reflux severity was classified as dilated (grades 3–5) in 4 patients.

Table 1 shows the patient characteristics by intervention group. Both groups were comparable in terms of age, sex distribution, fever before admission, basal blood analysis variables, germ, renal uropathy presence (VUR, CAKUT or UTD), and early REDSS. Although both study groups showed a similar % of patients with VUR, the number of patients classified as having dilated reflux (grades 3–5) tended to be higher in the dexamethasone group, without reaching statistical significance. Both groups were also comparable in terms of time delay between diagnosis and the beginning of study product administration (9.2 ± 7.8 vs. 8.5 ± 8.2 h for the dexamethasone and placebo groups, $p=0.531$).

Early REDSS was directly correlated with differences in renal function between kidneys ($r=0.287$, $p=0.008$), showing an agreement of this score with functional loss in the affected kidney (analysis performed in the unilateral affected patients). REDSS also correlated with acute phase reactants (PCR: $r=0.320$, $p=0.006$ and PCT: $r=0.496$, $p<0.001$).

Overall, a kidney scar was observed in 20 patients (22% of included patients: 1 grade 4, 9 grade 2, and 10 grade 1). Kidney scarring was observed in 16% of infants younger than 1 year, 21% in those younger than 2, and 28% among children older than 2, but these differences were not statistically significant ($p=0.358$). Table 2 shows the clinical and biochemical characteristics of patients according to kidney scar presence. Infants who developed kidney scarring showed a higher early REDSS compared to those who did not develop scarring (2.7 ± 1.1 vs. 2.1 ± 0.9 points in the scar present and absent groups, $p=0.030$). There were no differences in any of the other studied variables (Table 2). Patients with VUR showed a threefold higher risk of developing a kidney scar, without reaching statistical significance (OR 3.19 (0.87–11.64, $p=0.08$)).

The effect of the intervention on kidney scar development and severity is shown in Fig. 2. The incidence of kidney scarring was similar in both groups (22% and 21% in the dexamethasone and placebo groups, respectively, $p=0.907$) (Fig. 2a). Treatment with dexamethasone did not enhance

Table 1 Patients' basal characteristics by treatment group

Variable	Placebo (n=42)	Dexamethasone (n=49)	P value
Age (months; median, IQR)	9.5 (4.0–17.3)	8.0 (4.0–21.5)	0.808
Sex (n; % of females)	30; 72%	37; 76%	0.660
Fever before hospital admission (days)	3.4±3.5	2.2±2.3	0.168
Biochemical variables:			
Leucocytes (mm ³)	20.0 10 ³ ±6.9 10 ³	20.7 10 ³ ±6.3 10 ³	0.657
Neutrophils (mm ³)	12.2 10 ³ ±5.7 10 ³	12.3 10 ³ ±5.0 10 ³	0.839
CRP (mg/dL)	13.5±9.7	11.3±5.9	0.608
PCT (ng/mL)	10.4±17.8	5.6±8.1	0.321
Germ (n; % of <i>E. coli</i>)	42; 100%	47; 96%	0.544
Uropathy:			
CAKUT (n; %)	1; 2%	1; 2%	0.544
Urinary tract dilatation (n; %)	5; 12%	4; 8.2%	0.551
VUR (n; %)			
Any VUR (n; %)	5; 12%	7; 14%	0.738
Dilated VUR (grades 3–5) (n; %)	1; 20%	3; 43%	0.400
Early REDSS (score)	2.3±1.0	2.2±1.1	0.673

CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, CAKUT congenital anomalies of kidney and urinary tract, UTD urinary tract dilatation, VUR vesicoureteral reflux, Early REDSS renal damage severity score at the early DMSA. The results are presented as the means±SD, median±IQR (interquartile range: 25 centile–75 centile) or n, % as appropriate

remission in kidney damage, nor did it enhance remission in all children (Fig. 2b) or in those with persistent kidney damage (Fig. 2c). The REDSS (both in the early and late phase) were similar between groups (early: 2.15±1.05

vs. 2.26±0.95 in the dexamethasone and placebo groups, p=0.673; late: 0.41±0.70 vs. 0.32±0.66 in the dexamethasone and placebo groups, p=0.848) (Fig. 2b). The kidney damage (REDSS) improved in most patients (94%)

Table 2 Study patients characteristics by kidney scar development

Variable	Kidney scar (n=20)	No kidney scar (n=71)	P value
Age (months; median, IQR)	13.4 (4.0–33.8)	8.0 (4.0–21.0)	0.334
Sex (n; % of females)	16; 80%	51; 72%	0.656
Fever:			
Maximum temperature (°C)	38.9±1.0	38.7±1.0	0.260
Fever before clinics admission (days)	2.8±2.7	2.8±3.1	0.896
Fever after clinics admission (days)	1.4±1.2	1.2±0.8	0.418
Laboratory results:			
Leucocytes (mm ³)	18.8 10 ³ ±5.4 10 ³	20.8 10 ³ ±6.8 10 ³	0.227
Neutrophils (mm ³)	11.7 10 ³ ±4.6 10 ³	12.4 10 ³ ±5.5 10 ³	0.543
CRP (mg/dL)	144.5±80.0	117.4±78.5	0.113
PCT (ng/mL)	20.0±27.1	5.3±6.6	0.230
Germ (n; % of <i>E. coli</i>)	19; 95%	70; 99%	0.917
Uropathy presence:			
CAKUT (n; %)	1; 5%	1; 1%	0.917
Dilatation (m; %)	3; 15%	6; 8.4%	0.386
VUR (n; %)	5; 28%	7; 11%	0.069
Early REDSS (score)	2.7±1.1	2.1±0.9	0.030

CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, CAKUT congenital anomalies of kidney and urinary tract, UTD urinary tract dilatation, VUR vesicoureteral reflux, Early REDSS renal damage severity score at the early DMSA. The results were presented as means±SD, median±IQR (interquartile range: 25 centile–75 centile) or n, % as appropriate

Neus Rius Gordillo

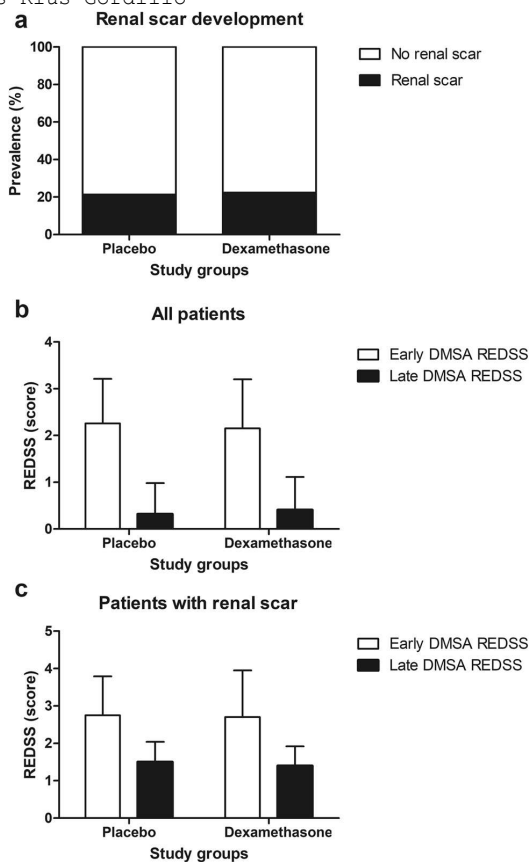


Fig. 2 Kidney scar development and severity according to treatment group

irrespective of the study group. Moreover, among those children with permanent scarring, the magnitude of the improvement was also independent of the treatment, as both dexamethasone and placebo groups showed a 42% reduction of REDSS ($p=0.988$) (Fig. 2c). The dexamethasone group showed a significant reduction in fever days after clinic admission (0.9 ± 0.8 days vs. 1.7 ± 0.9 days, $p < 0.001$), but the maximal temperature reached was not different between the study groups.

We analyzed the possible effect of the treatment in those infants belonging to higher risk subgroups (i.e., age, diagnostic delay (measured as days of fever before admission), elevated acute phase reactants, UTD, or VUR) (Table 3). The incidence of kidney scarring was similar among the intervention groups in all the specific risk factors studied. These results were confirmed by logistic regression that assessed the effect of treatment adjusted by possible confounders. Kidney scar development was significantly

modulated by early REDSS ($\beta=0.648$, $p=0.023$) and PCT values ($\beta=0.065$ $p=0.027$), whereas VUR grade showed a tendency to modulate kidney scar development ($\beta=0.545$, $p=0.054$). None of the other variables showed a significant relationship with kidney scar development, irrespective of the study treatment groups or adjustment by confounders.

Discussion

Acute pyelonephritis can cause kidney scars and permanent kidney damage [2]. In our study, the presence of kidney scarring was observed in 20 patients (22%), with a slight tendency to a higher risk of scarring in patients older than 2 years or those with the presence of VUR, as previously observed [6, 13, 14, 22, 31]. Children with more extensive parenchymal involvement at admission had an increased risk of scarring (REDSS 2.7 ± 1.1 vs. 2.1 ± 0.9 , $p=0.030$).

Previous animal studies provided evidence for the efficacy of corticosteroids in preventing kidney scarring that was attributed to a decrease in inflammatory cytokines [15, 16]. Accordingly, a RCT performed in children with APN verified by DMSA demonstrated a protective effect of oral corticosteroids on scar development [20]. That RCT, which included patients with severe damage to the kidney parenchyma in the acute phase and a high risk of scarring, achieved an almost 50% reduction in the number of scars in the prednisolone group, which included only 18 infants. The number of children with scars was very high, since even in the group treated with corticosteroids it was 33%, clearly exceeding the 22% of children with scars in our trial. Our study, which included a larger number of patients with different degrees of parenchymal impairment, failed to demonstrate a protective effect of iv. dexamethasone treatment on kidney scarring. Other trials have investigated the effect of different doses of dexamethasone (both via oral or intravenous administration) on children with febrile UTI and failed to demonstrate a protective effect of corticosteroid administration (although they showed a trend towards a risk reduction) [21, 22]. The study by Shaikh et al. [22] had some important limitations, as they did not confirm APN by DMSA in the acute phase. Thus, the results could be masked by a different proportion of patients with APN, hiding the interpretation of the intervention. Furthermore, as the authors point out, they did not reach the desired sample size to prevent a loss of statistical power. It is true that in clinical practice, it is not common to perform a DMSA in the acute phase, but it does not allow us to draw completely valid pathophysiological conclusions. Finally, it is also worth mentioning that dexamethasone treatment was oral in Shaikh et al., and compliance was defined as 80% of doses administered as reported by parents (which does not exclude a misreporting effect in

Table 3 Effect of intervention on kidney scar development in higher risk-specific groups

Risk factor	Dexamethasone (n; % kidney scar)	Placebo (n; % kidney scar)	Odds ratio Odds (95%CI)	P value
Age				
General sample	11; 22%	9; 21%	1.06 (0.39, 2.88)	0.907
Older than 1 y	5; 26%	6; 40%	0.54 (0.13, 2.29)	0.400
Older than 2 y	2; 20%	3; 38%	0.42 (0.05, 3.43)	0.416
Diagnostic delay				
≥ 2 days of fever before treatment	3; 12%	6; 25%	0.41 (0.09, 1.87)	0.249
≥ 3 days of fever before treatment	3; 18%	9; 32%	0.46 (0.09, 2.25)	0.341
Acute phase reactants				
CRP ≥ 5 mg/dL	10; 23%	8; 23%	0.99 (0.34, 2.86)	0.989
CRP ≥ 8 mg/dL	9; 27%	7; 25%	1.12 (0.35, 3.55)	0.841
PCT ≥ 0.5 ng/mL	3; 13%	5; 20%	0.57 (0.12, 2.71)	0.481
PCT ≥ 2 ng/mL	3; 23%	4; 25%	0.90 (0.16, 5.00)	0.904
VUR	4; 57%	1; 20%	5.33 (0.37, 75.77)	0.216
UTD ultrasound	2; 50%	1; 20%	4.00 (0.21, 75.66)	0.813
Severe early DMSA damage (REDSS ≥ 3)	4; 40%	5; 36%	1.20 (0.23, 6.39)	0.831

CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin, VUR vesicoureteral reflux, UTD urinary tract dilatation, REDSS renal damage severity score

comparison with those trials performed with iv. treatment under hospitalization). Another trial, the study by Ghaffari et al. [21], shows important methodological inaccuracies and mainly aimed to demonstrate the relationship between permanent high levels of IL-6 and IL-8 during the acute phase of febrile UTI and the subsequent presence of kidney scars, irrespective of the received treatment. Actually, this study did not show a statistically significant protective effect of dexamethasone on kidney scarring, and if we analyze only the patients with APN demonstrated by DMSA, dexamethasone had the same effect in both groups (33% kidney scars); therefore, the data of Ghaffari et al. are very similar to our results.

Different prognostic factors have been postulated to increase the risk of kidney scarring after pyelonephritis [6, 13, 14, 32–37]. We analyzed whether treatment with dexamethasone reduced the risk of scarring in specific high-risk patients, and the obtained ORs were not significant for these subgroups (i.e., age older 2 years, prolonged fever, VUR, elevated CRP, or magnitude of kidney damage in DMSA). The lack of significance could be affected by a loss of statistical power due to the limited sample size, especially in the subgroup analyses. The analysis of the magnitude of kidney damage allowed us to assess whether our results reproduced the protective effects observed by Huang et al. [20] in severe impairment-affected patients. In our patients, corticosteroids showed the same effect as placebo, reducing parenchymal damage and kidney scarring in both patients with mild and severe impairment (Fig. 2). It is also noteworthy that in infants with VUR, who could be considered the group with the highest risk of scarring, no effect could be demonstrated,

possibly due to the small number of patients with dilated reflux in each intervention group.

Finally, we analyzed whether these factors could influence kidney scarring development regardless of corticosteroid treatment. We found that the presence of VUR and a higher early REDSS tended to be associated with kidney scarring, as both variables were increased among infants with kidney scarring (with a trend towards statistical significance, Table 2). These results were confirmed by logistic regression, as both variables modulated the presence of permanent scarring ($p=0.023$ for REDSS at the early DMSA and $p=0.054$ for VUR). These data confirm previous findings described in the literature and allow us to conclude that the results are in line with those described previously [6, 13, 33].

One of the limitations of our study is that we did not reach the goal of 80 included children per group because a high number of enrolled patients were excluded due to normal acute phase DMSA, despite meeting the clinical criteria for APN. Moreover, the percentage of kidney scarring in our study was 22%, which was substantially lower than that we had foreseen during the sample size calculation (40%). Thus, our study sample was probably underpowered compared to other trials, because we excluded children with already known specific factors to avoid any artifact from previous scars. Maybe the low proportion of non-*E. coli* infections and the relatively low number of patients with CAKUT or VUR that are associated with a higher chance of scarring could have influenced our results. So, the study was underpowered to detect a difference, but it is still relatively likely that our conclusions are true, as there was no

Neus Rius Gordillo

tendency towards a difference between the groups. To reduce interobserver discrepancies between centers, we centralized the assessment of DMSA images to one nuclear medicine physician, resulting in a loss of some data. However, despite these limitations, ours is the study with the largest number of patients included in both RCT arms currently published among those which have investigated the effect of corticosteroid treatment on kidney scarring after APN in children.

In summary, our study shows that dexamethasone plus antibiotics did not reduce the risk of scar formation in children with APN compared to antibiotic therapy alone. As other authors have shown, acute severity damage (evaluated in our study as early REDSS), PCT values, and the presence of VUR were independent risk factors for scar formation.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05398-w>.

Acknowledgements The authors are grateful to the contribution of the **DEXCAR study Group** members: Joaquín Escribano, María Salvado, Neus Rius, Jordi Fuentes, David Medina (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Spain); Natàlia Ferré (Universitat Rovira i Virgili); Juan David González, José Eugenio Cabrera, María de la Concepción Rex, Francisco Rodríguez Sanchez (Hospital Universitario Sant Lucia, Cartagena, Spain); Zaira Ibars, Mercè Escuer Morell, Maria Àngels Martínez Camacho, Núria Visa Reñe (Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Spain); Ester Parada (Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Spain); Maria Gloria Fraga, Lorena Fernández Liarte, Raúl Morales Prieto, Montserrat Estorch Cabrera (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain); Sara Chocron, Nuria Gorina, Natalia Joaqui (Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat, Spain); Manuel Andres Samper (Pius Hospital de Valls, Spain); Carmen Vicente Calderón, Juan Antonio Piñero (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Spain).

Author's contributions Neus Rius contributed to the hospital's fieldwork, carried out the initial analyses, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. Natàlia Ferré coordinated and supervised data collection, carried out the initial analyses, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. Juan David González, Zaira Ibars, Ester Parada, Maria Gloria Fraga, Sara Chocron, Manuel Samper, and Carmen Vicente contributed to the hospital's fieldwork and reviewed and revised the manuscript. Joaquín Escribano conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. The clinical trial described in this paper has received funding of the Ministry of Economy and Competitiveness of the Spanish Government (Proyectos de Investigación en Salud). Reference P113/02557.

Data availability The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committees of each participating center as well as by the Spanish Regulatory Agency (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

Consent to participate Written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of each participant. All participants older than 12 years received adapted information and their assent was obtained.

Consent for publication Not applicable.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Mattoo TK (2011) Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:348–354. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.07.006>
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 162: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance>. Accessed 18 Oct 2021
3. 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 la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS:I+CS No. 2009/01.
4. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrel MH (2008) Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 27:302–308. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>
5. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee (2014) Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 19:315–325. <https://doi.org/10.1093/pch/19.6.315>
6. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L et al (2014) Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection A Meta-analysis With Individual Patient Data. *JAMA Pediatr* 168:893–900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>







Neus Rius Gordillo

7. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP (2021) Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics* 147:e2020012138. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-012138>
8. Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS et al (2021) Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol* 17:200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.01.037>
9. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A (2010) Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics* 126:1084–1091. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0685>
10. Park YS (2012) Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr* 55:367–370. <https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.10.367>
11. Montini G, Tullus K, Hewitt I (2011) Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 365:239–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1007755>
12. Faust WC, Diaz M, Pohl HG (2009) Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol* 181:290–298. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.039>
13. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A et al (2016) Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:54–61. <https://doi.org/10.2215/CJN.05210515>
14. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, Pritzker K, Nakonezny PA, Haley RW, Bush NC (2013) Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol* 9(6 PART A):856–863. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.11.019>
15. Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Chandra R, Majd M (1999) Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: The piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol* 162:815–820. <https://doi.org/10.1097/00005392-199909010-00067>
16. Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumzawa J (1994) Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 151:1078–1080. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35187-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35187-X)
17. Şener G, Tuğtepe H, Velioğlu-Oğunç A, Centinel S, Gedik N, Yeğen BC (2006) Melatonin prevents neutrophil-mediated oxidative injury in *Escherichia coli*-induced pyelonephritis in rats. *J Pineal Res* 41:220–227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00357.x>
18. Biyikli NK, Tuğtepe H, Şener G, Velioğlu-Oğunç A, Cetinel S, Midillioğlu S, Gedik N, Yeğen BC (2006) Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 27:2249–2257. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.03.029>
19. Huang A, Palmer LS, Hom D, Anderson AE, Kushner L, Franco I (1999) Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. *J Urol* 162:1396–1398. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68319-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68319-X)
20. Huang YY, Chen MJ, Chiu NT, Chou HH, Lin KY, Chiou YY (2011) Adjunctive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. *Pediatrics* 128:e496–e504. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0297>
21. Ghaffari J, Mohammad-Jafari H, Mohammadi G, Mahdavi MR (2019) Assessment the effect of dexamethasone on urinary cytokines and renal scar in children with acute pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis* 13:244–250
22. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Muniz GB et al (2020) Corticosteroids to prevent kidney scarring in children with a febrile urinary tract infection: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 35:2113–2120. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04622-3>
23. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D (2015) Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD004405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004405.pub5>
24. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero- Artigao F et al (2019) Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)* 90:400.e1–400.e9
25. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine (2009) Guidelines on 99mTc-DMSA Scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 28:37–41
26. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N et al (2008) Rationale and design issues of the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) study. *Pediatrics* 122:S240–S250. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1285d>
27. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F (2016) Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *An Pediatr* 17:e18–e27. <https://doi.org/10.1542/neo.17-1-e18>
28. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB et al (2014) Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilatation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 10:982–998
29. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 15:105–109. <https://doi.org/10.1007/BF02388714>
30. Schulz KF, Altman DG, Moher D (2010) CONSORT 2010 Statement Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials Background to CONSORT. *Mayo Clin Coll Med* 115:1097. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d9d421>
31. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, Tenore A (2009) Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 124:23–29. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1192>
32. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L et al (2015) Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics* 136:e13–e21. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
33. Swerkerson S, Jodal U, Sixt R, Stoklaend E, Hansson S (2017) Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol* 32:1907–1913. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3705-5>
34. Lee YJ, Lee JH, Park YS (2012) Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: A prospective clinical study. *J Urol* 187:1032–1036. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.164>
35. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH et al (2004) Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 19:1122–1126. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1501-5>
36. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, Majd M, Ziessman HA, Hoberman A (2016) Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr* 170:848–854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1181>
37. Leroy S, Fernández-López A, Nikfar R, Romanello C et al (2013) Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics* 131:870–879. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2408>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Neus Rius Gordillo

Authors and Affiliations

Neus Rius-Gordillo^{1,2,3}  · Natàlia Ferré^{1,3}  · Juan David González⁴  · Zaira Ibars⁵ · Ester Parada-Ricart^{2,3,6}  ·
Maria Gloria Fraga⁷ · Sara Chocron⁸ · Manuel Samper⁹ · Carmen Vicente¹⁰ · Jordi Fuertes¹¹  ·
Joaquín Escribano^{1,2,3,12}  · on behalf of the DEXCAR Study Group

¹ Pediatrics Unit, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain

² Pediatric Nutrition and Human Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

³ Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, Spain

⁴ Pediatrics Unit, Hospital General Universitario Santa Lucia, Cartagena, Spain

⁵ Pediatrics Unit, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, Spain

⁶ Pediatrics Unit, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

⁷ Pediatrics Unit, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁸ Pediatrics Unit, Hospital Universitari General Catalunya, Sant Cugat, Spain

⁹ Pediatrics Unit, Pius Hospital de Valls, Valls, Spain

¹⁰ Nephrology Department, Pediatrics Service, Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia, Spain

¹¹ Nuclear Medicine Service, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain

¹² Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Sant Lloçç 21, 43201 Reus, Spain

Resum dels resultats del primer article

L'estudi actual avalua l'ús de dexametasona com a tractament coadjuvant amb l'antibioteràpia habitual en la prevenció del risc de cicatriu renal en pacients de 1 mes a 14 anys diagnosticats d'un primer episodi de PNA.

L'estudi inclou un total de 184 pacients avaluats als Serveis d'Urgències Pediàtriques dels diferents centres investigadors amb sospita de primer episodi de ITU febril. D'aquests, 116 pacients van ser diagnosticats finalment de PNA confirmada amb resultat positiu de l'urocultiu i presència de lesió renal aguda en l'estudi del DMSA realitzat en les primeres 72 hores d'ingrés. Dels 116 pacients amb PNA, 60 varen rebre dexametasona i 56 placebo. Finalment, 91 pacients, 49 del grup dexametasona i 42 del grup placebo, van finalitzar el seguiment, amb la realització d'un segon estudi gammagràfic a partir dels 6 mesos del diagnòstic per tal d'avaluar l'aparició de cicatriu renal. Es van excloure de l'estudi aquells pacients amb un segon episodi de PNA durant el seguiment.

© Característiques de la mostra (n=91):

- 74% sexe femení
- Edat mitjana 9 mesos (RIC 4-21 mesos), 80% menors de 2 anys
- 98% *E.coli*
- Antibioteràpia empírica utilitzada: 39 gentamicina, 26 amoxicil·lina-clavulànic i 26 cefalosporines
- Estudis ecogràfics: 11 pacients (12%) amb ecografia alterada (2 casos de CAKUT i 9 amb dilatació del tracte urinari, cap d'ells d'alt risc segons la nova classificació (83))
- Presenten RVU 12 pacients dels 83 estudiats (15%), en 4 d'aquests considerats com a RVU dilatats (grau III-V). La PNA es localitzava en tots els casos a la unitat renal amb RVU

- En un 23% dels casos la PNA va ser considerada com a severa segons la gradació del score REDSS (≥ 3)

⊙ **Comparació segons el grup d'intervenció (dexametasona (n=49) vs placebo (n=42))**

- Ambdós grups eren comparables en termes d'edat, sexe, dies de febre, alteració analítica, microorganisme causal, alteració ecogràfica, així com en el temps de decalatge entre el diagnòstic i l'administració del producte d'intervenció.
- Tanmateix, ambdós grups eren comparables en l'extensió de l'afectació parenquimatosa en el DMSA en fase aguda, mesurada segons score REDSS.
- Ambdós grups d'intervenció presentaven el mateix percentatge de pacients amb RVU, tot i que en el grup de dexametasona s'observaven més casos de RVU dilatats, sense arribar a significació estadística.

⊙ **Dades de cicatriu renal segons el DMSA de control**

- Dels 91 pacients amb PNA que van completar el seguiment, 20 presentaven cicatriu renal en l'estudi gammagràfic als 6 mesos de seguiment (22% dels pacients). Segons la gravetat de la cicatriu renal definida per l'score REDSS, la majoria de les cicatrius es van definir de grau 1 (10 casos grau 1, 9 casos grau 2 i 1 cas grau 4).
- No s'observen diferències en el risc de cicatriu renal acord a l'edat dels pacients (un 16% dels menors de 1 any presentaven cicatriu renal, un 21% dels menors de 2 anys i un 28% en relació als majors de 2 anys) ($p=0,358$).
- Es resumeix a la *Taula 3* les diferències entre els pacients amb i sense cicatriu renal.

- Els pacients amb cicatriu renal presentaven un score REDSS en fase aguda superior als pacients sense cicatriu renal ($2,7 \pm 1,1$ vs. $2,1 \pm 0,9$ punts, respectivament, $p=0,03$).
- No s'observen diferències entre ambdós grups en altres variables estudiades (edat, sexe, febre, alteració analítica, alteració ecogràfica).
- S'observa que els pacients amb RVU mostren una tendència 3 vegades superior per a desenvolupar cicatriu renal respecte els que no presentaven RVU, sense arribar a significació estadística (OR 3,19; 0,87-11,64 $p=0,08$)

Taula 3. Característiques segons presència de cicatriu renal.

Variable	Cicatriu renal (n=20)	No cicatriu renal (n=71)	P valor
Edat (mesos)(mediana;RIC)	13,4 (4,0-33,8)	8,0 (4,0-21,0)	0,334
Sexe (n; % nenes)	16; 80%	51; 72%	0,656
Febre:			
<i>Temperatura màx (°C)</i>	38,9±1,0	38,7±1,0	0,260
<i>Febre previ ingrés (dies)</i>	2,8±2,7	2,8±3,1	0,896
<i>Febre després ingrés(dies)</i>	1,4±1,2	1,2±0,8	0,418
Laboratori:			
<i>Leucòcits (mm³)</i>	18,8 10 ³ ±5,4 10 ³	20,8 10 ³ ±6,8 10 ³	0,227
<i>Neutròfils (mm³)</i>	11,7 10 ³ ±4,6 10 ³	12,4 10 ³ ±5,5 10 ³	0,543
<i>PCR (mg/L)</i>	144,5±80,0	117,4±78,5	0,113
<i>PCT (ng/mL)</i>	20,0±27,1	5,3±6,6	0,230
Germen (n; % <i>E. coli</i>)	19; 95%	70; 99%	0,917
Presència uropatia:			
<i>CAKUT (n; %)</i>	1; 5%	1; 1%	0,917
<i>Dilatació (n; %)</i>	3; 15%	6; 8,4%	0,386
RVU (n; %)	5; 28%	7; 11%	0,069
REDSS agut (score)	2,7±1,1	2,1±0,9	0,030

© Efecte de la intervenció en el risc de desenvolupament de cicatriu renal

- No s'observen diferències entre ambdós grups d'intervenció en la incidència de cicatriu renal (22% en el grup dexametasona i 21% en placebo, $p=0,907$).
- No s'observa millora en el dany renal amb l'ús de dexametasona comparat amb placebo, ni entre els pacients amb cicatriu ni en la totalitat dels casos (*Figura 7b i 7c*).
- La puntuació en l'score REDSS tant en fase aguda com en el DMSA de control, no mostra diferències entre ambdós grups d'intervenció.

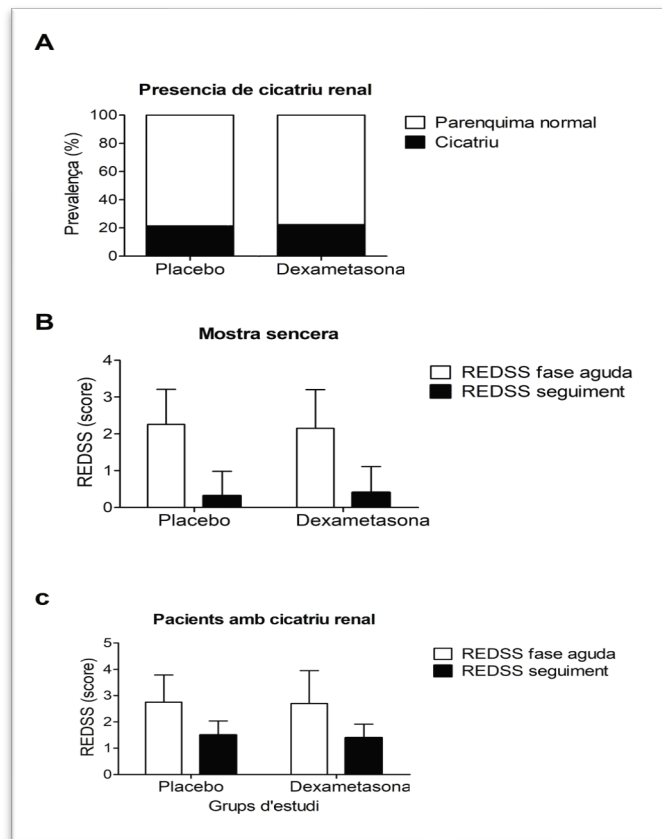


Figure 7. Risc cicatriu renal i severitat segons grup d'intervenció

- La severitat en l'score REDSS i per tant l'afectació renal millora en la majoria dels pacients (comparant REDSS en fase aguda i en fase de control) (94% pacients), indistintament al grup d'estudi. La magnitud de la millora va ser independent al grup de tractament, en ambdós casos s'observa una reducció de la puntuació del score REDSS del 42% ($p=0,988$).
- S'analitza l'efecte de la intervenció en funció de diferents subgrups de risc definits a la literatura (edat, retard diagnòstic, elevació de reactants de fase aguda, presència de dilatació del tracte urinari o de RVU). La incidència de cicatriu renal no varia en funció dels subgrups de risc (*Taula 4*).

Taula 4. Efecte de la intervenció en cicatriu renal segons grup de risc.

Factors risc	Dexametasona (n; %cicatriu)	Placebo (n; %cicatriu)	Odds ratio (95%CI)	P valor
Edat				
Tots	11; 22%	9; 21%	1,06 (0,39–0,88)	0,907
> 1 any	5; 26%	6; 40%	0,54 (0,13–2,29)	0,400
> 2 anys	2; 20%	3; 38%	0,42 (0,05-3,43)	0,416
Retard diagnòstic				
≥2 dies febre	3; 12%	6; 25%	0,41 (0,09-1,87)	0,249
≥3 dies febre	3; 18%	9; 32%	0,46 (0,09-2,25)	0,341
Laboratori				
CRP ≥5 mg/dL	10; 23%	8; 23%	0,99 (0,34-2,86)	0,989
CRP ≥8 mg/dL	9; 27%	7; 25%	1,12 (0,35-3,55)	0,841
PCT ≥0.5 ng/mL	3; 13%	5; 20%	0,57 (0,12-2,71)	0,481
PCT ≥2 ng/mL	3; 23%	4; 25%	0,90 (0,16-5,00)	0,904
RVU	4; 57%	1; 20%	5,33 (0,37-75,8)	0,216
Dilatació urinària	2; 50%	1; 20%	4,00 (0,21-75,7)	0,813
PNA severa (REDSS ≥3)	5; 31%	6; 29%	1,14 (0,27-4,70)	0,860

- Després de l'anàlisi dels diferents factors de risc mitjançant un estudi de regressió logística, s'observa que són factors de risc independents d'aparició de cicatriu renal, la severitat de la PNA (segons puntuació REDSS en fase aguda, $\beta=0,648$, $p=0,023$), el valor de la PCT ($\beta=0,065$, $p=0,027$), i la presència i grau de RVU ($\beta=0,545$, $p=0,054$).

2.PAPER DE LA DEXAMETASONA EN EL CONTROL DE LA CASCADA INFLAMATÒRIA EN PIELONEFRITIS AGUDA

Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episodi of paediatric acute pyelonephritis

Neus Rius-Gordillo, Natàlia Ferré, Juan David González, Zaira Ibars, Ester Parada-Ricart, Joaquín Escribano, on behalf of the DEXCAR Study Group

Article publicat a: Acta Paediatrica Octubre 2023

ISI Journal Citation Reports Ranking ® 2022:

1r quartil en la categoria de Pediatria

Factor d'impacte: 3.8

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ORIGINAL ARTICLE

Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episode of paediatric acute pyelonephritis

Neus Rius-Gordillo^{1,2,3} | Natàlia Ferré^{2,3} | Juan David González⁴ | Zaira Ibars⁵ | Ester Parada-Ricart^{2,3,6} | Joaquín Escribano^{1,2,3} | on behalf of the DEXCAR Study Group

¹Paediatrics Unit, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain

²Paediatric Nutrition and Human Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

³Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, Spain

⁴Paediatrics Unit, Hospital General Universitario Santa Lucia, Cartagena, Spain

⁵Paediatrics Unit, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

⁶Paediatrics Unit, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

Correspondence

Joaquín Escribano, Paediatric Nutrition and Human Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21. 43201 Reus, Spain.
Email: joaquin.escribano@urv.cat

Funding information

Instituto de Salud Carlos III: Acción Estratégica de Salud 2013-14, reference PI13/02557, Grant/Award Number: PI13/02557

Abstract

Aim: Febrile urinary tract infection is a common bacterial infection in childhood. The kidney damage after acute pyelonephritis (APN) could be related to the stimulation of the proinflammatory response. We aimed to investigate the role of inflammatory cytokines and the effect of dexamethasone after a first episode of APN.

Methods: Subanalysis of the DEXCAR RCT in which children with confirmed APN (1 month–14 years) were randomly assigned to receive a 3 days course of either intravenous dexamethasone or placebo. Urinary cytokine levels at diagnosis and after 72 h of treatment were measured.

Results: Ninety-two patients were recruited. Younger patients, males and those with abnormalities in the ultrasound study or vesicoureteral reflux showed higher values of urinary cytokines. Patients with severe APN had higher Tumour Necrosis Factor (TNF) α levels (81.0 ± 75.8 vs. 33.6 ± 48.5 pg/mg creatinine, $p = 0.015$). Both intervention groups showed similar basal clinical characteristics, including urinary cytokine levels. Treatment reduced urinary cytokine levels irrespective of dexamethasone administration. Neither the intervention group nor the urinary cytokine levels modulated the development of kidney scars.

Conclusion: Basal urinary cytokines were associated with age, abnormal ultrasound and vesicoureteral reflux. Patients with severe APN had higher TNF α urinary levels. Administration of dexamethasone in children with APN does not improve the control of the proinflammatory cytokine cascade.

KEYWORDS

acute pyelonephritis, corticosteroids, cytokines, kidney scarring

Abbreviations: APN, Acute pyelonephritis; AUC, Area Under the Curve; CAKUT, Congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CRP, C-reactive protein; DMSA, Technetium 99m-dimercaptosulfuric acid renal scintigraphy; E, Specificity; IL, Interleukin; IQR, interquartile range; KIM, Kidney Injury Molecule; MMP9, Matrix metalloproteinase; NGAL/Lipocalin-2, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2; NPV, Negative Predictive Value; PCT, Procalcitonin; RCT, Randomised Clinical Trial; REDSS, Renal Damage Severity Score; ROC, Receiver operating curve; S, Sensitivity; SD, Standard deviation; TIMP-1, Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; TNF, Tumour Necrosis Factor; UTD, urinary tract dilatation; UTI, urinary tract infection; VCUG, voiding cystourethrography; VUR, vesicoureteral reflux.

The DEXCAR Study Group presented in Acknowledgements section.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Acta Paediatrica* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Foundation Acta Paediatrica.

Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent bacterial infections in childhood, with incidences between 8%–10% in girls and 2%–3% in boys, in children younger than 7 years.^{1,2}

A prevalence of 50%–80% of acute pyelonephritis (APN) is estimated in patients with febrile UTI.³ The incidence of permanent kidney scarring after APN is variable (10%–60%)^{3–6} and is associated with further development of complications such as arterial hypertension, proteinuria, preeclampsia and chronic renal failure in adulthood.⁷ Some studies have evaluated the benefit of antimicrobial prophylaxis to reduce the appearance of kidney scar, especially in children with vesicoureteral reflux (VUR), with inconclusive results.^{8,9}

The exact pathogenesis of kidney scarring development after an episode of APN is not well understood. However, it is postulated that the inflammatory and immunological response, triggered to eradicate the infecting bacteria, may play a role.¹⁰ When pathogens are recognised by the toll-like receptors in the urothelium, these trigger a production of inflammatory mediators with chemotactic effects. The inflammatory process is not only responsible for clearance of bacteria during infection, but it may also produce early kidney injury. Thus, even after adequate antimicrobial management, in some cases, the inflammatory process will lead to kidney scarring due to the robust immune response after the stimulation of proinflammatory cytokines.¹⁰ The analysis of serum and urine cytokines, mainly interleukin (IL) 6 and IL8, and other biomarkers like neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL/Lipocalin-2), is emerging in the literature, showing higher levels of these proteins in children and adults with UTI and kidney damage.^{11–20} Considering this hypothesis, the role of anti-inflammatory treatment has been assessed as a potential control of cytokine cascade. Sharifian et al²¹ demonstrated in 54 children with a first episode of APN that adjuvant treatment with dexamethasone enhanced the decrease in urinary IL6 and IL8 compared with children who received only the usual antimicrobial treatment. Potentially, limiting not softening the inflammatory response could be a key strategy for the management of urinary infection and the risk of permanent kidney damage. Recent studies, as well as a metaanalysis, analysed the role of anti-inflammatory treatment in kidney scarring prevention after APN in children, with contradictory results.^{22–27}

Thus, the objective of our study was to analyse the role of urine inflammatory biomarkers in technetium 99m-dimercaptosuric acid renal scintigraphy (DMSA) scan-proven APN, as well as the therapeutic use of dexamethasone to reduce risk of develop kidney scarring.

2 | PATIENTS AND METHODS

We performed a subanalysis from DEXCAR,²⁵ a phase III, double-blind, placebo-controlled, multicentric Randomised Clinical Trial (RCT) in children aged from 1 month to 14 years with a first episode of APN, which was confirmed by urine culture and DMSA. Participants with endocrinological disease, immunosuppression

Key Notes

- Our study shows that concomitant administration of dexamethasone in children with acute pyelonephritis (APN) does not improve the control of the proinflammatory cytokine cascade.
- Thus, dexamethasone's benefit in reducing the risk of kidney scarring has not been demonstrated.
- Further studies may reveal the role of biomarkers such as urinary Tumour Necrosis Factor (TNF) α or Kidney Injury Molecule (KIM)1 in identifying those patients with conditions related to high-risk adverse events after APN.

condition, cancer or known uropathy, as well as those who developed a second UTI during follow-up, were excluded. Details of the DEXCAR study were published elsewhere.²⁵ Intervention was randomly assigned in blocs of four in a 1:1 ratio to receive a 3 days course of either intravenous corticosteroid (dexamethasone 0.30 mg/kg, twice daily) or placebo (sodium chloride 0.9% with the same volume and administration regimen). All patients received antibiotic therapy according to each centre's protocol for seven to 10 days. Briefly, 34% gentamicin therapy (19% ampicillin associated regimen), 33% amoxicillin-clavulanate therapy and 33% 3rd generation cephalosporin. DMSA was performed in all participants within the first 72 h of treatment to confirm APN, as well as after at least 6 months to evaluate the presence of kidney scar. A blinded centralised nuclear medicine physician performed the DMSA assessment. Based on the Randomised Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study,²⁸ we defined a renal damage severity score (REDSS) considering the affected areas of each kidney.²⁵ The REDSS score ranged from 0 points (no injuries on the DMSA) to a hypothetical 8-point score for a global diffuse photopenia in both kidneys. If the REDSS score was ≥ 3 points, we considered global damage as severe.

The local radiologist at each centre, who was blinded to the treatment, performed abdominal ultrasound in the acute phase. The results were classified as a normal ultrasound, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) or urinary tract dilatation (UTD) according to the last multidisciplinary consensus UTD classification system.^{29,30} Voiding cystourethrography (VCUG) was performed 2–4 weeks after APN diagnosis. Vesicoureteral reflux (VUR) was graded I–V according to the US International Study Committee on Vesicoureteral Reflux in Children.³¹ VUR was defined as nondilated VUR (grades I and II) and dilated VUR (grades III–V).

At admission, a blood test (haemogram, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), ionogram, urea, creatinine and blood culture) and urine analysis, including urine culture (urine was collected by clean catch in continent children [positive culture if $>100\,000$ CFU/mL] and catheterisation in non-continent children [positive if $>10\,000$ CFU/mL]), were performed following routine centre laboratory protocols.

Urine sample aliquots for cytokine and other biomarkers analysis (hereafter biomarkers) were collected at admission and after 72h of treatment. Samples were kept frozen at -80°C until analysis. Creatinine as well as nine biomarkers were analysed in each urine sample. The biomarkers IL1 β , IL6, IL8, tumour necrosis factor (TNF) α , kidney injury molecule (KIM)1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1), NGAL/Lipocalin-2 and cystatin C were analysed by multiplex sandwich immunoassay using Luminex 200™ following the manufacturer's instructions. Briefly, IL1 β , IL6, IL8 and TNF α were analysed together using the human high-sensitivity T-cell magnetic bead panel. TIMP1 and KIM1 were analysed together using the Human Kidney Injury magnetic bead Panel 1, and NGAL/Lipocalin-2 and cystatin C were analysed together using the Human Kidney Injury Magnetic Bead Panel 2. In all cases, a first test to determine whether sample dilution was necessary was performed with 1/2, 1/10, 1/100 and 1/200 diluted samples. The results showed that sample dilution was not necessary in any of the cases. The experiment was performed using the manufacturer's instructions, and plates were read in the Bio-Plex™ 200 System. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) was analysed by ELISA using Human MMP-9 ELISA Kit from Sigma-Merk. The results of each biomarker were divided by urine creatinine, measured with the Jaffe method using a kinetic colorimetric assay for normalisation.³² These biomarkers were selected according to previous literature and the technical possibility to be detected altogether in a multiplex analysis.^{9,10,12-16,25-30}

2.1 | Statistical analysis

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 27.0; IBM Corp.,). Quantitative variables are shown as the means (\pm SD) or medians (interquartile ranges) after assessing the normal distribution of variables with a Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables are shown as n and percentage (%). *T* tests or Mann-Whitney *U* tests were used for statistical comparisons during the cross-sectional analysis between groups. Pearson's chi-squared test was used for the statistical comparison of the categorical data. Correlations between quantitative variables were performed by Pearson or Spearman tests as appropriate. Diagnostic accuracy for certain urine cytokine levels and conditions were calculated with a receiver operating curve (ROC) method. Longitudinal evolution of urinary biomarkers levels was analysed by two-way ANOVA for repeated measures. We performed a logistic regression analysis to assess the effect of the intervention and urinary biomarkers on later kidney scar presence, adjusting for relevant confounders (vesicoureteral reflux, germ, age, sex and REDSS). Statistical significance was accepted at $p < 0.05$. As this is a secondary analysis from a previous RCT, details of the sample size calculation can be found elsewhere.²⁵ However, a power analysis was performed for a better understanding of the results.

2.2 | Legal and ethical considerations

The clinical trial, registered at [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) as NCT02034851, fulfilled the principles of the Declaration of Helsinki and all the legal requirements of regulatory national agencies.

3 | RESULTS

From the 184 children recruited by the DEXCAR study, ninety-two patients with the first episode of APN, confirmed by DMSA, completed the acute urinary biomarkers study (Figure 1). The basal characteristics of the sample are shown in Table 1. The median age was 8 months (IQR 4–20.5), 91.8% were younger than 2 years, and 66% were younger than 1 year. Seventy-five percent were females. As expected, 95.6% of infections were caused by *Escherichia coli*. None of the patients had associated bacteraemia or other complications, including infection by resistant microorganisms. Abdominal ultrasound was abnormal in 13 patients (14.1%) (11 UTDs and 2 CAKUTs [double ureteral system in one patient and renal ectopy in the other]). None of the patients with any UTD were classified in the high-risk group according to the new consensus classification³⁰ (6 cases low risk and 5 moderate). Vesicoureteral reflux was confirmed in 14 patients (16.7% among the 84 who completed the VCUG assessment) and bilateral in three. All patients showed a coincidence of the APN with the side of VUR. Reflux severity was classified as dilated (grades III-V) in 4 patients. Almost 33% of patients were classified as severe REDSS according to our DMSA severity score.

3.1 | Biomarkers values related to clinical parameters

Basal urinary biomarkers values were correlated with some clinical and analytical parameters. Younger patients presented higher values of MMP9 ($r = -0.29, p = 0.03$), IL6 ($r = -0.26, p = 0.02$), TNF α ($r = -0.29, p = 0.03$), TIMP1 ($r = -0.28, p = 0.008$) and NGAL/Lipocalin-2 ($r = -0.31, p = 0.006$). Males presented higher values of IL6 and NGAL/Lipocalin-2 (IL6: 396.44 ± 455.14 vs. 249.14 ± 325.29 pg/mg creatinine, $p = 0.017$; NGAL/Lipocalin-2: $78.856.98$ vs. 44.00 ± 47.42 pg/mg creatinine, $p = 0.007$ in males and females, respectively). Basal urinary biomarkers were not associated with fever duration or with any of the inflammatory blood test parameters.

3.2 | Biomarkers values related to structural anomalies

Patients with an abnormal ultrasound study showed a higher value of basal urinary biomarkers, although statistical significance was observed only in the MMP9 analysis (78.9 ± 57.0 vs. 41.1 ± 40.0 pg/mg creatinine, $p = 0.014$) (Figure 2A). Patients with VUR presented

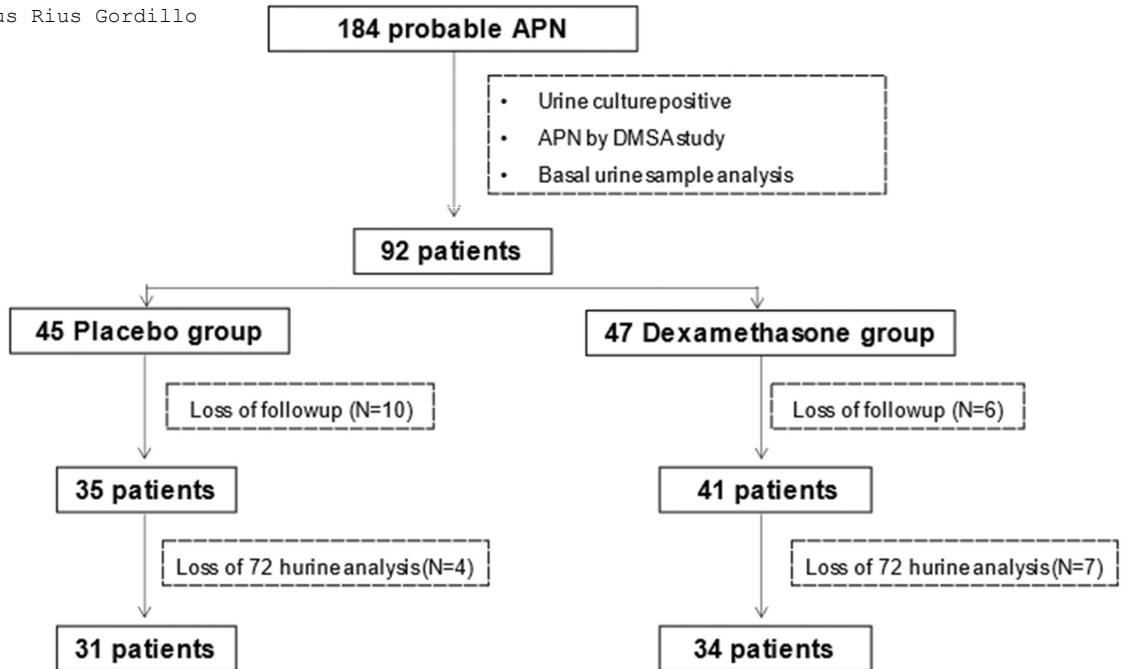


FIGURE 1 Flow chart.

	Whole sample (n = 92)	Placebo group (n = 45)	Dexamethasone group (n = 47)
Age (months)	8 (4,20.5)	9 (4,16)	8 (4,21)
Gender (n, % females)	69%, 75%	33%, 73.3%	36%, 76.6%
Preadmission fever (days)	2.5 ± 2.2	3.0 ± 2.6	2.1 ± 1.6*
Leucocytes (mm ³ × 10 ³)	20.2 ± 6.7	19.7 ± 6.7	20.6 ± 6.6
Neutrophils (mm ³ × 10 ³)	12.1 ± 5.2	12.1 ± 5.4	12.2 ± 5.1
CRP (mg/dl)	13.1 ± 8.3	13.5 ± 9.5	12.6 ± 6.9
PCT (ng/ml)	7.7 ± 13.0	9.3 ± 16.1	5.7 ± 7.8
US (n, % of abnormal)	13, 14.1%	8, 17.8%	5, 10.6%
VUR (n, % positive) [#]	14, 16.7%	7, 17.9%	7, 15.6%
Early REDSS (score)	2.2 ± 0.9	2.3 ± 0.8	2.2 ± 1.0
Early severe REDSS (≥3) (n, %)	3, 32.8%	13, 39.4%	8, 25.8%

TABLE 1 Sample clinical characteristics.

Note: Results of numeric variables are represented as mean ± standard deviation or median (95% IQR) as appropriate.

Abbreviations: CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin protein; REDSS: Renal Damage Severity Score; US: ultrasound Study; VUR: vesicoureteral reflux.

**p* = 0.04 vs Placebo group.

[#]6 and 2 patients in the placebo and dexamethasone group, respectively, did not perform the VUR assessment.

higher concentrations of urinary biomarkers, except for IL6 and NGAL/Lipocalin-2, reaching statistical significance in KIM1 (7.87 ± 4.78 vs. 4.68 ± 2.95 ng/mg creatinine, *p* = 0.029) (Figure 2B). The benefit of KIM1 concentration for discriminating between patients with VUR was tested by ROC analysis. The area under the

curve (AUC) was 0.68, and KIM1 values below 1.56 ng/mg creatinine had 100% sensitivity (S) and negative predictive value (NPV), while KIM1 values above 9.4 ng/mg creatinine showed a specificity (E) of 90.8% and a positive likelihood ratio of 4.64. The results of most biomarkers were 2–3 times higher in patients with dilated VUR than

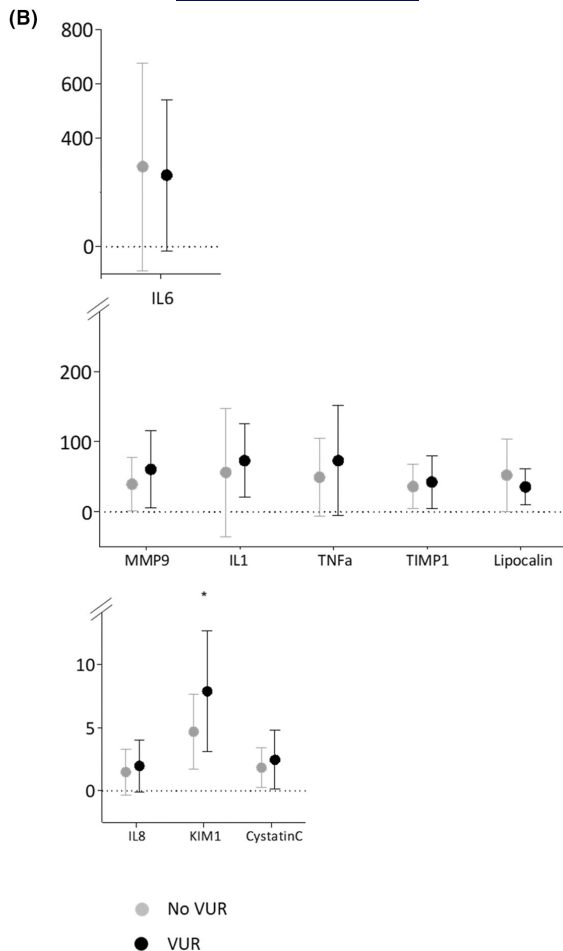


FIGURE 2 Basal urinary cytokines and biomarkers concentrations by ultrasound abnormality (A) or vesicoureteral reflux (B) presence. Cytokine and biomarker concentrations are presented as pg/mg creatinine for IL1, IL6 and TNF α , and as ng/mg creatinine for MMP9, IL8, TIMP1, KIM1, NGAL/Lipocalin-2 and cystatin C. Lipocalin: NGAL/Lipocalin-2.

in those with nondilated VUR, although those differences did not reach statistical significance, probably due to the small sample size (data not shown).

3.3 | Biomarkers values related to kidney damage

Basal urinary biomarkers concentrations were analysed according to the presence of acute severe REDSS score (REDSS ≥ 3) and we found that TNF α was higher in case of severe parenchymal lesion (81.0 \pm 75.8 vs. 33.6 \pm 48.5 pg/mg creatinine, $p=0.015$). Benefit of TNF α for discriminating between those cases of severe parenchymal lesion was tested by ROC analysis. We observed that urine TNF α cut off value of 20.3pg/mg creatinine is a good predictor of severe APN (AUC 0.74, S 76.9%, E 61.5%, positive predictive

values 50%, NPV 84.21%, positive likelihood ratio 2, negative likelihood ratio 0.37).

3.4 | Effect of intervention on biomarkers values

The baseline characteristics of the participants according to the intervention group were similar regarding all studied parameters except for fever before admission (3.0 \pm 2.6 vs. 2.1 \pm 1.6, $p=0.04$ days in the placebo and dexamethasone groups, respectively) (Table 1). The basal urinary biomarkers concentrations were also similar in both study Groups (Table S1).

Urinary biomarkers showed a significant decrease after 72h of treatment except in the case of MMP9 and cystatin C, regardless of treatment performed. This effect was maintained in each

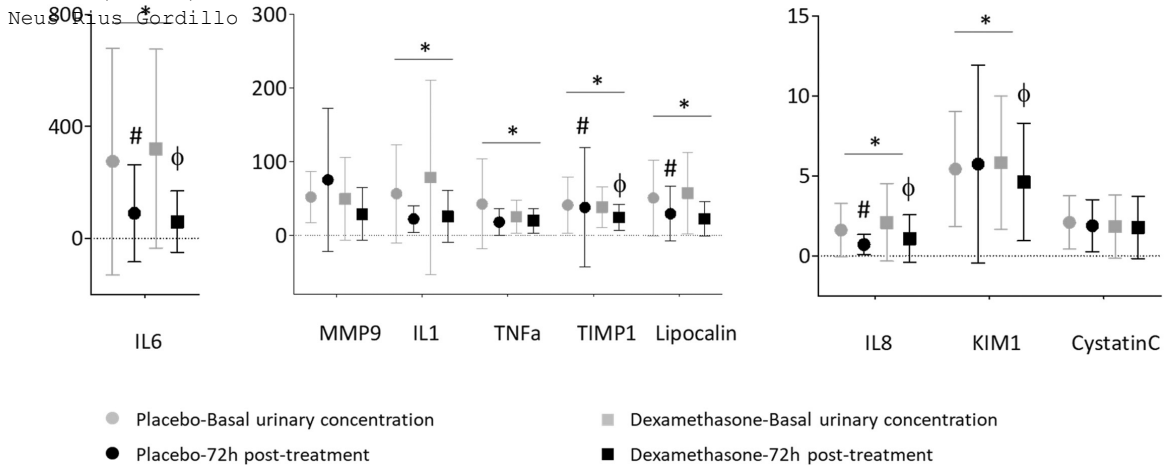


FIGURE 3 Longitudinal change of urinary biomarkers concentrations by treatment group. Grey and black objects represent basal and 72h post-treatment urinary biomarkers, respectively. Circles shown placebo group concentrations and squares those from Dexamethasone group. *: differences between basal and 72h post-treatment in the whole sample; #: $p < 0.05$ vs basal concentration in placebo group; ϕ : $p < 0.05$ vs basal concentration in dexamethasone group. Cytokine and biomarker concentrations are presented as pg/mg creatinine for IL1, IL6 and TNF α , and as ng/mg creatinine for MMP9, IL8, TIMP1, KIM1, NGAL/Lipocalin-2 and cystatin C. Lipocalin: NGAL/Lipocalin-2.

intervention group separately. The magnitude of the decrease was somewhat higher in the group treated with dexamethasone, but without reaching statistical significance (Figure 3).

3.5 | Effect of biomarkers on kidney scarring

After a follow-up of at least 6 months (medium 8 months, range from 6 to 15), 76 participants underwent the late DMSA assessment, and 18 kidney scars were observed. To assess the effect of different variables on the development of kidney scars, we performed binary logistic regressions. The results showed that neither the intervention group (p values 0.876) nor the basal urinary biomarkers concentrations (with p values ranging from 0.158 to 0.997) or decline in concentration after 72h of treatment (with p values ranging from 0.125 to 0.982) modulated the development of kidney scars (Table S2).

4 | DISCUSSION

Experimental studies in mice showed how the inflammatory response during the development of APN is essential in the elimination of bacteria but is also responsible for tissue damage.³³ Control of this inflammatory cascade could reduce the risk of scarring after an episode of APN, thus reducing the subsequent risk of long-term complications. Accordingly, the role of different biomarkers in the study and prognosis of patients with urinary tract infection has been investigated in both serum and urine samples.^{11-21,34} In our study, we evaluated the urinary concentrations of different biomarkers in 92 paediatric patients with DMSA-confirmed APN.

We observed how urinary biomarkers were modulated by age and sex. Our data differ from previous published studies regarding IL6 concentrations, such as Benson et al., who observed higher IL6 levels in girls and in older patients.³⁴ In contrast, other authors did not find differences according to age and sex in the serum or urinary concentrations of these different biomarkers.^{11,21} The value of urinary biomarkers was not correlated with the duration of fever or acute phase reactants in serum, as described previously.^{11,12}

We found higher urinary biomarkers concentrations in patients with malformations or urinary tract dilation, as well as in cases of VUR. The prevalence of VUR among children with UTI ranges between 30%–50%^{15,16} and was lower in our population study (16.7%). A nonnegligible percentage of these patients will present long-term chronic kidney damage (8%–18%), so early diagnosis and management could improve their prognosis. The increased urinary excretion of cytokines and other biomarkers occurs secondary to tubular damage and interstitial fibrosis in patients with VUR¹⁶; therefore, the study of biomarkers, such as IL6 and IL8, has been proposed as an alternative to more invasive classical methods (i.e. VCUG).^{15,16} Previous studies have evaluated the association of proinflammatory cytokines, mainly IL6 and IL8, in children with VUR, with mixed results. Gokce et al. and Nickavar et al. demonstrated higher urinary IL6 concentrations in patients with reflux associated nephropathy,^{15,16} in a baseline clinical condition. Moreover, Jauntausch et al. and Renata et al. did not observe significant differences in urinary proinflammatory cytokines in patients with UTI according to VUR presence or severity.^{11,12} Our results showed that patients with VUR tended to show higher cytokine and biomarker concentrations, although only KIM1 reached statistical significance. The KIM1 glycoprotein is expressed by the proximal tubular epithelium in occurrences of renal damage, not expressed in healthy population. Thus,

the KIM1 glycoprotein has been proposed as a biomarker of kidney damage.³⁵ Some studies have evaluated the role of KIM1 in the diagnosis of kidney scars in children with VUR.³⁶ Pharmakiz et al, in a population of 123 children with VUR and 30 healthy children, do not demonstrated differences in urinary KIM1 concentrations between groups. On the contrary, we demonstrated significantly higher KIM1 levels in patients with VUR, suggesting their potential usefulness as an early diagnosis biomarker of VUR in patients with UTI.

The identification of biomarkers that could predict the patients who are at a higher risk of developing long-term complications during an APN episode will help to optimise follow-up efforts and minimise unnecessary studies and treatments. In a previous study, we observed that patients with greater severity of APN, defined by the REDSS score, presented a higher risk of kidney scarring.²⁵ The current study demonstrates that the basal TNF α concentration is higher among patients with more severe APN. These results could provide a new strategy to identify patients with a higher risk of kidney scarring after an APN episode if their urinary TNF α concentrations exceed certain levels (i.e. 20pg/mg creatinine).

Several authors evaluated the role of cytokines and other biomarkers in the risk of kidney scarring progression. Three different studies involving a total of 155 patients with acute pyelonephritis showed higher IL8 concentrations in those who developed scars.^{12,14,15} These data contradict the results obtained in the present study, where no significant differences in urinary biomarkers among patients with kidney scarring were observed. In addition, the evolution of serum and urinary biomarkers after APN treatment establishment has also been investigated.¹¹⁻¹³ There is compelling evidence, confirmed by our study, that treatment is associated with a decrease in urinary cytokines and other biomarkers. However, our results did not find a relationship between biomarkers reduction and further development of kidney scarring.

Considering the role of the inflammatory cascade in the progression of kidney damage, the therapeutic use of corticosteroids in their prevention was investigated by different authors with contradictory results.²²⁻²⁶ Some clinical trials showed promising results,²² whereas the present study and others did not find positive results.²³⁻²⁶ Using all this studies, Gkiourtzis et al. recently performed a metanalysis concluding that corticosteroid treatment could reduce kidney scarring risk.²⁸ Nevertheless, the different clinical trials had non-verifiable designs since they were carried out on very different populations. Some patients had APN confirmed by DMSA, and others had simple febrile UTIs. The dose and route of administration of corticosteroids also differ. Thus, there is still no strong evidence to recommend the use of corticosteroid as coadjuvant treatment in patients with APN.

Considering the results of DEXCAR RCT,²⁵ the lack of effect of dexamethasone treatment observed is in accordance with the present results showing no significant reduction in proinflammatory cytokines and other biomarkers in our sample. Similar results were found by Ghaffari et al., who observed no differences in urinary cytokines regardless of the administration of dexamethasone or placebo.²³

One of the limitations of our study is that it is a secondary analysis from a RCT. In addition, we did not reach the desired number of patients, and therefore, we were underpowered. With a sample size of 65 patients (which completed the follow-up in our study) we had a power of 80% to find differences of 0.7 SD in urine cytokines, whereas the power to detect differences of 0.5 SD was 52.2%. Reasons for this loss of participants were mainly the exclusion of normal acute DMSA scans or patients with previous uropathy, as well as, the lack of images to perform the centralised assessment of DMSA scans. These limitations resulted in some loss of data but could also be a goodness due to reduce interobserver discrepancies between centres, as well as to ensure our participants are a homogeneous and previously kidney healthy population. Moreover, we lost additional data due to urine sample availability. However, despite these limitations, our study is the largest one that analysed the benefit of corticosteroids controlling the cytokine cascade and their role in the risk of kidney scar in children with the first episode of APN.

In summary, our study shows that concomitant administration of dexamethasone in children with APN does not improve the control of the proinflammatory cytokine cascade. Thus, its benefit in reducing the risk of kidney scarring has not been demonstrated. Further studies may reveal the benefit of biomarkers such as urinary TNF α or KIM1 to identify the patients with specific conditions that confer a higher risk of long-term consequences after APN.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Neus Rius-Gordillo: Conceptualization; investigation; writing – original draft; methodology; validation; writing – review and editing; formal analysis. **Natàlia Ferré:** Conceptualization; investigation; writing – original draft; methodology; validation; writing – review and editing; formal analysis; funding acquisition; supervision. **Juan David González:** Investigation. **Zaira Ibars:** Investigation. **Ester Parada-Ricart:** Investigation. **Joaquín Escribano:** Conceptualization; investigation; funding acquisition; writing – original draft; methodology; validation; writing – review and editing; formal analysis; supervision.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the contribution of the DEXCAR study Group# members: Joaquín Escribano, María Salvado, Neus Rius-Gordillo, Jordi Fuentes, David Medina (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Spain); Natàlia Ferré (Universitat Rovira i Virgili); Juan David González, José Eugenio Cabrera, María de la Concepción Rex, Francisco Rodríguez Sanchez (Hospital Universitario Sant Lucía, Cartagena, Spain); Zaira Ibars, Mercè Escuer Morell, Maria Àngels Martínez Camacho, Núria Visa Reñe (Hospital Univeristari Arnau de Vilanova de Lleida, Spain); Ester Parada (Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Spain); Gloria María Fraga, Lorena Fernández Liarte, Raúl Morales Prieto, Montserrat Estorch Cabrera (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain); Sara Chocron, Nuria Gorina, Natàlia Joaqui (Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat, Spain); Manuel Andres Samper (Pius Hospital de Valls, Spain); Carmen Vicente Calderón, Juan Antonio Piñero (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Spain).

Neus Rius-Gordillo
FUNDING INFORMATION

The project described in this paper has received funding from Instituto de Salud Carlos III: Acción Estratégica de Salud 2013-14, reference PI13/02557.

CONFLICT OF INTERESTS STATEMENT

The authors declare no competing interests.

ORCID

Neus Rius-Gordillo  <https://orcid.org/0000-0001-7562-078X>

Natàlia Ferré  <https://orcid.org/0000-0002-2838-1525>

Juan David González  <https://orcid.org/0000-0002-8863-2007>

Ester Parada-Ricart  <https://orcid.org/0000-0002-1696-036X>

Joaquín Escribano  <https://orcid.org/0000-0002-5041-459X>

REFERENCES

- 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 la Salud; 2011 Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No. 2009/01. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_483_ITU_poblacion_pediatria_IC_S_compl.pdf
- t Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):200-7.
- 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.
- Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*. 2009;181(1):290-7.
- Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):54-61.
- Snodgrass WT, Shah A, Yang M, et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and /or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt1):856-63.
- Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:348-54.
- Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, et al. Antibiotic prophylaxis in infants with grade III, IV, or V vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2023;389:987-97.
- Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163145.
- Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239-50.
- Jantusch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(3-4):236-40.
- Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr*. 2013;172:769-74.
- Sheu JM, Chen MC, Lue K, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-82.
- Sheu JN, Cheng SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:885-90.
- Gocke I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:905-12.
- Nickavar A, Safaeian B, Valavi E, Davoodi H. Utility of urine interleukines in children with vesicoureteral reflux and renal parenchymal damage. *Urol J*. 2020;18(2):199-202.
- Hosseini M, Ahmadzadeh H, Toloui A, et al. The value of interleukin levels in the diagnosis of febrile urinary tract infections in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2022;18(2):211-23.
- Shaikh N, Liu H, Kurs-Lasky M, Forster CS. Biomarkers for febrile urinary tract infection in children. *Ped Nephrol*. 2022;37:171-7.
- Shaikh K, Rajakumar V, Osio VA, Shaikh N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for urinary tract infection and pyelonephritis: a systematic review. *Ped Nephrol*. 2021;36:1481-7.
- Abedi SM. Urinary matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 biomarkers for predictive renal scar in children with urinary tract infection. *Turk J Urol*. 2017;43(4):536-42.
- Sharifian M, Anvaripour N, Karimi A, et al. The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Ped Nephrol*. 2008;23(9):1511-6.
- Huang YY, Chen MJ, Chiu NT, Chou HH, Lin KY, Chiou YY. Adjunctive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. *Pediatrics*. 2011;128:e496-504.
- Ghaffari J, Mohammad-Jafari H, Mohammadi G, Mahdavi MR. Assessment of the effect of dexamethasone on urinary cytokines and renal scar in children with acute pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13:244-50.
- Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, et al. Corticosteroids to prevent kidney scarring in children with a febrile urinary tract infection: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:2113-20.
- Rius-Gordillo N, Ferré N, Gonzalez JD, et al. Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2109-18.
- Da Dalt L, Bressan S, Scozzola F, et al. Oral steroids for reducing kidney scarring in young children with febrile urinary tract infections: the contribution of Bayesian analysis to a randomized trial not reaching its intended sample size. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:3681-92.
- Gkiourtzis N, Glava A, Moutafi M, et al. The efficacy and safety of corticosteroids in pediatric kidney scar prevention after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(12):3937-45.
- Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, et al. Rationale and design issues of the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) study. *Pediatrics*. 2008;122:S240-50.
- Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos RF. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Am J Pediatr*. 2016;17:e18-27.
- Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilatation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10:982-98.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-9.
- Jaffe MZ. About the precipitation caused by pikrinic acid in normal urine and about a new reaction of creatinine. *Physiol Chem*. 1886;10:391-400.
- Hang L, Frendeus B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis*. 2000;182(6):1738-48.
- Benson M, Jodal U, Agace W, et al. Interleukin (IL)- 6 and IL.8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*. 1996;174(5):1080-4.

- Neurol. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Escribano J. Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episode of paediatric acute pyelonephritis. *Acta Paediatr.* 2023;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/apa.17034>
35. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62:237-44.
36. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):97-103.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Escribano J. Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episode of paediatric acute pyelonephritis. *Acta Paediatr.* 2023;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/apa.17034>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

Resum dels resultats del segon article

L'estudi actual avalua el paper de diversos biomarcadors urinaris en pacients de 1 mes a 14 anys diagnosticats de PNA, així com l'efecte modulador de la teràpia coadjuvant amb dexametasona per a la reducció de la concentració d'aquests, com a probable mecanisme en la patogènia de l'aparició de cicatriu renal.

Es tracta d'un subanàlisi de l'assaig clínic DEXCAR. Dels 184 pacients reclutats en l'estudi originari, s'inclouen finalment 92 pacients amb PNA confirmada amb resultat positiu de l'urocultiu i presència de lesió renal aguda en l'estudi del DMSA, dels que també es disposava mostra d'orina per a l'estudi de citocines i altres biomarcadors al diagnòstic.

La mostra obtinguda varia respecte a l'anàlisi dels pacients del primer estudi, donat que en l'actual s'inclouen aquells casos amb PNA i estudi de biomarcadors urinaris al diagnòstic, independentment del seguiment i control gammagràfic posterior. Tanmateix, en el primer estudi, en el reclutament de la mostra a analitzar no es va tenir com a criteri d'inclusió l'obtenció de la mostra d'orina i l'anàlisi dels biomarcadors esmentats. Així doncs, alguns resultats poden no concordar amb exactitud entre ambdós estudis.

S'estudien diversos biomarcadors urinaris al moment del diagnòstic i a les 72 hores de l'inici de tractament:

- ⊙ MMP9: Matrix Metalloproteinase-9 (ng/mg creatinina)
- ⊙ IL1: Interleucina 1 (pg/mg creatinina)
- ⊙ IL6: Interleucina 6 (pg/mg creatinina)
- ⊙ IL8: Interleucina 8 (ng/mg creatinina)
- ⊙ TNF α : Factor de Necrosi Tumoral α (pg/mg creatinina)

- ⊙ NGAL/Lipocalin-2: Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin-2 (ng/mg creatinina)
- ⊙ KIM1: Kidney Injury molecule-1 (ng/mg creatinina)
- ⊙ TIMP1: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (ng/mg creatinina)
- ⊙ Cistatina C (ng/mg creatinina)

⊙ **Característiques de la mostra (n=92):**

- 75% sexe femení
- Edat mitjana 8 mesos (RIC 4-20,5), 91,8% menors de 2 anys
- 95,6% *E.coli*
- Estudis ecogràfics: 13 pacients (14,1%) amb ecografia alterada (2 CAKUT i 11 amb dilatació del tracte urinari, cap d'ells d'alt risc segons la nova classificació)
- Presenten RVU 14 pacients dels 84 estudiats (16,7%), en 4 d'aquests considerats com a RVU dilatat (grau III-V).
- En un 33% dels casos es va considerar PNA severa segons score REDSS (puntuació ≥ 3).
- Un total de 18 pacients, dels 76 estudiats que varen finalitzar el seguiment, van presentar cicatriu renal.

⊙ **Dades generals segons l'estudi de biomarcadors urinaris:**

- S'avalua la correlació dels diversos biomarcadors urinaris al moment del diagnòstic amb paràmetres clínics i analítics. Existeix una correlació positiva en relació amb l'edat i alguns biomarcadors (els pacients de menor edat presenten valors superior de MMP9, TNF α , TIMP1 i NGAL/Lipocalin-2), així com en el cas del sexe masculí que presenten valors superiors d'IL6 i NGAL/Lipocalin-2 respecte el sexe femení. No es troba associació entre el valor dels diversos

biomarcadors urinaris i paràmetres clínics com la febre o el valors dels reactants de fase aguda obtinguts.

- Els pacients amb alteració ecogràfica mostren concentracions urinàries superiors, obtenint significació estadística en l'anàlisi de MMP9 ($78,9 \pm 57,0$ vs. $41,1 \pm 40,0$ pg/mg creatinina, $p=0,014$).
- Els pacients amb RVU mostren concentracions urinàries superiors, obtenint significació estadística en l'anàlisi de KIM1 ($7,87 \pm 4,78$ vs. $4,68 \pm 2,95$ ng/mg creatinina, $p=0,029$). La concentració dels diversos biomarcadors urinaris es mostren 2-3 vegades superiors en cas de RVU dilatat (grau III-V) respecte RVU no dilatat (grau I-II). Es realitza una corba ROC per avaluar el punt de tall òptim en l'anàlisi urinària de KIM per al diagnòstic precoç i no invasiu de RVU, l'AUC fa ser de 0,68. Valors de KIM1 inferiors a 1,56 ng/mg creatinina mostren sensibilitat i valor predictiu negatiu del 100%, mentre que concentracions superiors a 9,4 ng/mg creatinina mostren una E 90,8% i un CPP de 4,64.
- Els pacients amb REDSS greu (≥ 3) presentaven concentracions urinàries superiors de TNF α ($81,0 \pm 75,8$ vs. $33,6 \pm 48,5$ pg/mg creatinina, $p=0,015$). S'analitza el valor predictor de PNA greu mitjançant el valor basal del TNF α utilitzant una corba ROC. El valor de 20,3 mostra els millors resultats (AUC 0,74, S 76,9%, E 61,5%, VPP 50%, VPN 84,21%, CPP 2, Coeficient probabilitat negatiu (CPN) 0,37).

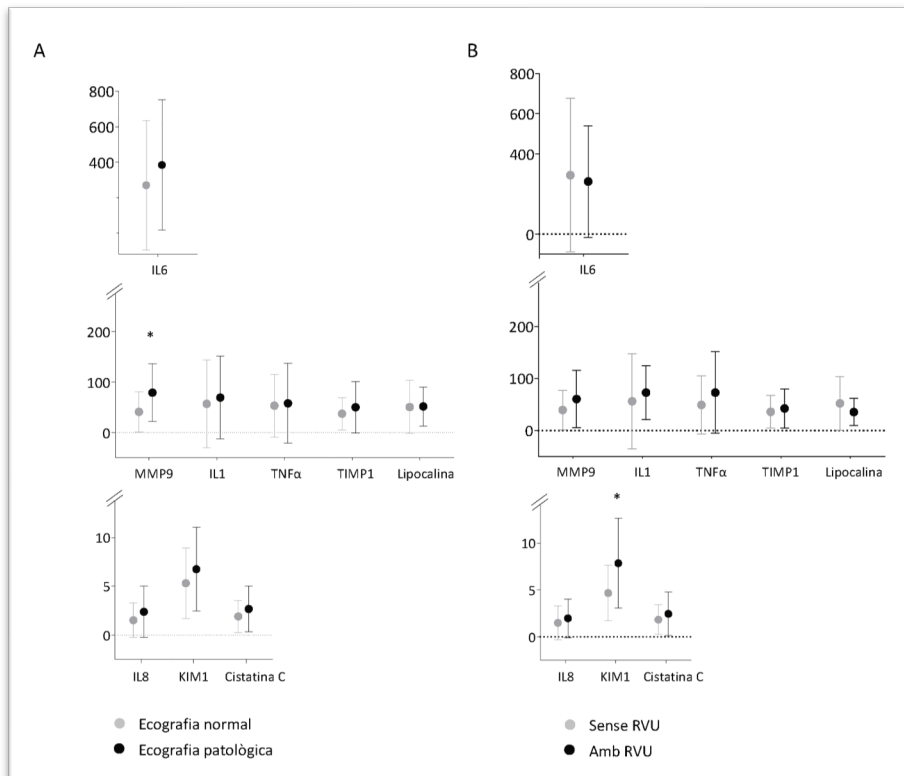


Figure 8. Concentracions basals dels biomarcadors urinaris segons alteració ecogràfica (A) o presència RVU (B).

⊙ Efecte de la intervenció en els biomarcadors urinaris

- La concentració urinària dels biomarcadors en el moment del diagnòstic és similar en ambdós grups d'intervenció (dexametasona versus placebo).
- Els biomarcadors urinaris mostren un descens significatiu en l'estudi a les 72 hores de tractament, respecte a les concentracions inicials. La magnitud en el descens de la concentració urinària dels biomarcadors durant el tractament és superior en el grup tractat amb dexametasona, tot i no obtenir-ne significació estadística.

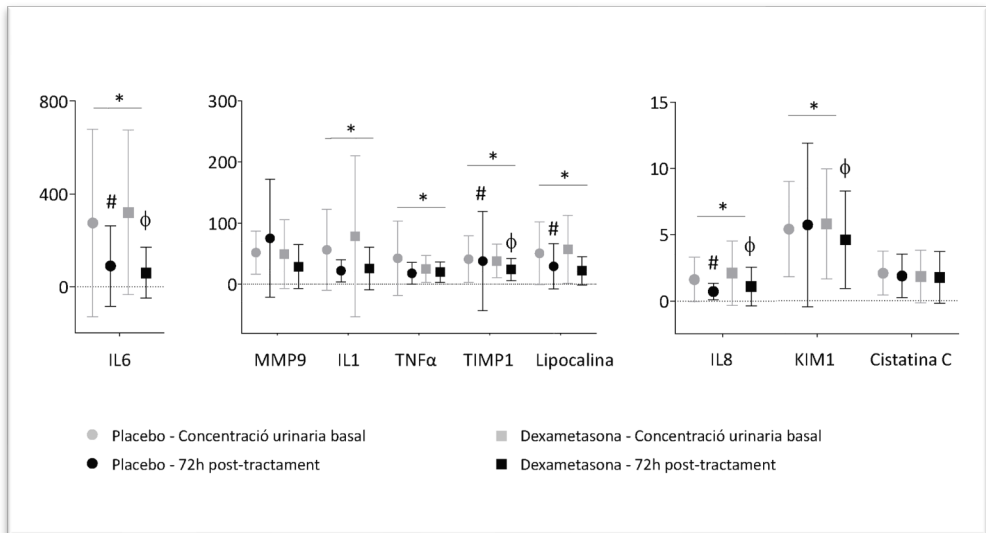


Figure 9. Canvis en la concentració biomarcadors urinaris segons grup tractament. *: diferències entre basal i 72h post-tractament en mostra global; #: $p < 0,05$ vs. concentració basal en grup placebo; ϕ : $p < 0,05$ vs. concentració basal en grup dexametasona.

⊙ Relació dels biomarcadors urinaris amb el risc d'aparició de cicatriu renal

- Després de realitzar una regressió logística binària, s'obté que ni la concentració basal dels diferents biomarcadors urinaris ($p=0,158$ a $0,997$), ni la magnitud en el descens a les 72 hores de tractament ($p=0,125$ a $0,982$) modulen el risc d'aparició de cicatriu renal als 6 mesos del diagnòstic de PNA.
- El risc de cicatriu renal tampoc es veu modulada pel grup d'intervenció ($p=0,876$).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

3. DIFERÈNCIES CLÍNiques I ANALÍTiques ENTRE CISTITIS I PIELONEFRITIS AGUDA EN LA MOSTRA DEXCAR

Dels 184 pacients amb sospita de ITU febril, reclutats des dels serveis d'urgències pediàtriques dels centres investigadors, s'exclouen 10 casos (5 per negativa dels pares amb desig de no completar l'estudi, 11 casos per negativitat en el resultat de l'urocultiu i 4 casos per presentar un segon episodi de PNA durant la fase de seguiment).

Es realitza una anàlisi descriptiu de la mostra general.

Dels 164 pacients diagnosticats de ITU febril confirmada, un 75,6% eren de sexe femení (124 nenes i 40 nens). L'edat mitjana dels pacients va ser de 7 mesos (RIC 3-17 mesos), essent més del 80% menors de 2 anys d'edat (68,9% menors de 12 mesos, 81,7% menors de 2 anys i 93,9% menors de 5 anys). Del global de la mostra, el temps de febre previ al diagnòstic va ser de mitja de 2,4 dies (\pm 2,5 dies). En el 95,1% dels casos el microorganisme causal va ser *E.coli*. Un 15,3% dels casos estudiats (111 CUMS realitzades) presentaven RVU, en 5 casos bilateral.

A la **Taula 5** es mostra una comparativa de la mostra general segons la localització de la infecció (PNA vs. cistitis aguda). Observem com els pacients diagnosticats de PNA són d'edats majors i presentaven major temps de febre tant abans com després del diagnòstic, comparativament amb els pacients amb cistitis aguda febril. Així mateix, els pacients amb diagnòstic de PNA presenten valors més elevats de leucòcits, neutròfils i reactants de fase aguda (PCR i PCT).

Taula 5. Comparativa de dades clínico-analítiques entre PNA i cistitis aguda

	PNA (N 111)	CISTITIS (N 53)	P valor
Edat	20,23±29,7	10,6±18,5	< 0,001
Sexe (% femeni)	77,5%	71,7%	0,440
T° màxima	38,8±1,0	38,6±0,9	0,368
Dies febre previ	2,8±2,8	1,6±1,2	0,016
Dies febre post	1,3±0,95	0,96±0,9	0,016
Leucòcits	20798±6732	18117±7664	0,024
Neutròfils	12754±5394	10146±6082	0,006
PCR (mg/L)	161±201	108±158	0,001
PCT (ng/mL)	7,42±12,5	4,3±8,8	0,008
Germen (% <i>E.coli</i>)	96,4%	92,5%	0,201

4. UTILITAT DE LES CITOCINES I ALTRES BIOMARCADORS URINARIS EN ITU FEBRIL PER A DEFINIR LA LOCALITZACIÓ DE LA INFECCIÓ

Anàlisi de citocines urinàries en ITU febril, ens són d'utilitat per a definir la localització de la infecció?

Neus Rius-Gordillo, Natàlia Ferré, Saúl Pérez, Ester Parada-Ricart,
Maria Gloria Fraga, Joaquín Escribano

Comunicació oral: 27a Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria

Es realitza un anàlisi secundari de l'assaig clínic DEXCAR. S'inclouen els pacients diagnosticats de ITU febril confirmada amb urocultiu positiu amb mostra d'orina per a l'estudi de citocines i altres biomarcadors al moment del diagnòstic. L'objectiu principal d'aquest subanàlisi va ser determinar el poder diagnòstic en definir la localització de la infecció (PNA vs. cistitis aguda) d'aquests biomarcadors urinaris.

S'inclouen 129 pacients amb ITU febril confirmada (92 PNA i 37 cistitis aguda, segons resultat del DMSA realitzat). S'exposa a continuació (*Taula 6*) els resultats obtinguts en les concentracions dels biomarcadors urinaris estudiats entre ambdós grups. L'anàlisi realitzat no mostra diferències significatives entre els pacients amb PNA respecte cistitis.

Taula 6. Concentració dels biomarcadors urinaris segons el lloc de la infecció.

	PNA (N 92) (Mediana, RIC)	Cistitis (N 37) (Mediana, RIC)
MMP9 (ng/mg crea)	31,7 (RIC 13,2-75,9)	34,0 (RIC 9,5-99,9)
IL1 (pg/mg crea)	24,9 (RIC 8,55-85,35)	28,5 (RIC 5,9-205,0)
IL6 (pg/mg crea)	105,6 (RIC 35,4-556,3)	108,7 (RIC 23,4-558,9)
IL8 (ng/mg crea)	0,9 (RIC 0,3-2,2)	0,8 (RIC 0,3-3,2)
TNFα (pg/mg crea)	33,0 (RIC 7,4-72,9)	28,7 (RIC 14,5-106,0)
TIMP1 (ng/mg crea)	28,5 (RIC 14,8-55,0)	29,8 (RIC 14,6-65,9)
KIM1 (ng/mg crea)	4,3 (RIC 3,1-8,2)	4,3 (RIC 2,5 – 6,2)
NGAL/Lipocalin2 (ng/mg crea)	44,0 (RIC 10,9 – 65,2)	46,5 (RIC 7,9-97,3)
Cistatina C (ng/mg crea)	1,6 (RIC 0,9 – 2,9)	1,6 (RIC 0,9- 2,4)

Sense diferències significatives entre els dos grups ($p>0,05$).

DISCUSSIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

DISCUSSIÓ:

La ITU és una de les principals infeccions bacterianes en etapes infantils. La presència de PNA comporta un risc d'aparició de teixit cicatricial renal que pot donar lloc a futures complicacions i seqüeles, com l'aparició d'hipertensió arterial o insuficiència renal crònica (3,10). Existeixen dades molt dispars publicades a la literatura que mostren el risc d'aparició de cicatriu renal permanent posterior a un episodi de PNA, entre el 15-60% (4,43,44). El nostre estudi mostra un risc de cicatriu renal en 22% dels casos, 20 pacients dels 91 diagnosticats de PNA (87).

En els últims anys, s'ha postulat com a probable patogènia en l'aparició del dany renal, l'activació de la cascada inflamatòria generada per al control de la infecció (16). Així doncs, i amb l'objectiu del control de l'activació del sistema immune i de la resposta inflamatòria, s'han avaluat diversos tractaments antiinflamatoris en models animals, com l'ibuprofè, la dapsona o la melatonina, o més recentment l'ús de corticoesteroides associats, que podrien bloquejar o disminuir la cascada inflamatòria, per tal de prevenir el risc d'aparició de teixit cicatricial (74–77). L'anàlisi del paper antiinflamatori de fàrmacs àmpliament utilitzats com els corticoesteroides podria ser de gran rellevància en el maneig clínic i en la prevenció de complicacions a llarg termini en pacients amb PNA.

1. Paper dels corticoides en el control de la cascada inflamatòria

Tot i que la patogènia exacta de l'aparició de cicatriu renal després d'un episodi de PNA no és ben coneguda, es postula que la presència de dany i

cicatriu renal apareix com a conseqüència de la resposta inflamatòria i immunològica desencadenada per a erradicar la infecció bacteriana a nivell del teixit renal (16,42).

L'antibioteràpia habitual per sí sola, sembla ésser insuficient en el control i prevenció del risc de cicatriu renal, pel que s'ha suggerit el tractament corticoide com a coadjuvant a mode de controlar la cascada inflamatòria generada i reduir-ne el risc d'aparició de dany renal a llarg termini (75,78,79).

Sharifian *et al.* publiquen el primer assaig clínic que avalua el paper de la dexametasona com a tractament coadjuvant en el control de la cascada inflamatòria en nens i nenes diagnosticats de PNA. Demostren, en una població de 54 infants de fins a 10 anys d'edat (34 grup dexametasona i 20 grup control) com el tractament amb corticoesteroides disminueix de forma estadísticament significativa la concentració de citocines urinàries (IL6 i IL8) a les 72 hores de tractament, a diferència de grup control (78). Aquests resultats són contradictoris als obtinguts en el nostre estudi, amb un anàlisi més ampli de citocines urinàries i altres biomarcadors (88). Dels 92 pacients seleccionats per a l'anàlisi del paper de la dexametasona en el control de la cascada inflamatòria, diagnosticats de PNA confirmada per urocultiu i DMSA en fase aguda, i amb estudi de biomarcadors urinaris al diagnòstic, s'avaluen finalment 65 casos (34 del grup d'intervenció i 31 del grup control) dels quals s'obté una segona mostra per a l'estudi urinari a les 72 hores de tractament i completen el seguiment posterior. L'anàlisi realitzat demostra com les citocines urinàries i els altres biomarcadors estudiats disminueixen de forma significativa als 3 dies de tractament. Tot i que s'observa un major descens d'aquests, en termes generals, en el grup tractat amb dexametasona, els resultats no assoleixen una diferència estadísticament significativa, pel que no es poden donar conclusions a favor de la intervenció en el control de la cascada inflamatòria. Els nostres resultats van en consonància amb les

dades obtingudes per Ghaffari *et al.*, on observen, en una mostra de 52 pacients amb ITU febril, com la concentració d'IL6 i IL8 disminueix a les 72 hores de tractament, independentment del grup d'intervenció assignat (dexametasona vs. placebo) (81).

En la resposta inflamatòria intervindran diversos factors com el propi hoste i la predisposició genètica, la virulència del germen, la presència de RVU o el retard en l'inici del tractament, entre d'altres. Aquesta elevada variabilitat interpersonal entre els diferents pacients, en una mostra reduïda com succeeix en el nostre estudi (30 pacients per grup), fa difícil poder demostrar un efecte estadístic del benefici dels corticoesteroides a aquest nivell, pel que caldrien estudis més amplis per tal de donar recomanacions fermes.

2. Paper dels corticoides en la reducció del risc de cicatriu renal

Estudis previs en animals han demostrat l'eficàcia del tractament amb corticoesteroides en la prevenció de l'aparició de cicatriu renal, com a conseqüència del control de la cascada inflamatòria que es genera (74,75). Els resultats satisfactoris d'aquests estudis en models animals, i amb l'objectiu de disminuir el risc de cicatriu renal i possibles complicacions posteriors en pacients amb PNA, en els últims anys diversos autors han avaluat el paper dels corticoesteroides com a tractament coadjuvant a l'antibioteràpia habitual en població infantil (79,80,87,89).

L'any 2011 Huang *et al.* publiquen el primer assaig clínic realitzat a Taiwan en població infantil amb diagnòstic de PNA (79). Avaluen el paper del tractament coadjuvant amb metilprednisolona oral (1,6 mg/kg/dia cada 6 hores) durant 3 dies. En una població de 83 infants menors de 16 anys

diagnosticats de PNA (18 del grup experimental i 65 controls) observen una reducció del 50% en el risc d'aparició de cicatriu renal en el grup tractament amb corticoides (33% en el grup d'intervenció i 60% en el grup control). Els autors seleccionen aquests pacients amb major risc de cicatriu renal acord a la severitat i volum de l'afectació parenquimatosa avaluada amb el DMSA en el moment del diagnòstic de PNA. L'estudi mostra un risc elevat d'aparició de cicatriu renal, inclús en el grup tractat amb metilprednisolona, fins un 33%, clarament superior a les dades observades en la nostra població d'estudi. Els autors conclouen que el tractament coadjuvant amb metilprednisolona presenta un benefici en la reducció del risc de cicatriu renal en infants amb PNA extensa (79). Posteriorment, dos altres estudis han avaluat l'efecte de la dexametasona en nens i nenes amb ITU febril amb el mateix objectiu, sense poder demostrar un clar benefici (80,81). Ghaffari *et al.*, l'any 2019, estudien el paper de la dexametasona endovenosa (0,15mg/kg/6 hores) durant 4 dies com a tractament coadjuvant en nens i nenes menors de 12 anys diagnosticats de PNA (81). Els autors inclouen finalment un total de 52 pacients (23 del grup tractat amb corticoesteroides i 29 del grup placebo), tot i que en tan sols 18 d'aquests el DMSA en el moment del diagnòstic va confirmar la presència de lesió renal definitiva de PNA (6 en grup dexametasona i 12 en placebo). Avaluen el paper de la intervenció tant en el descens de les citocines urinàries (IL6 i IL8) com en l'aparició del dany renal als 4-6 mesos de la infecció. L'estudi demostra com les citocines estudiades disminueixen durant el tractament, indistintament del grup d'intervenció, sense demostrar que l'associació de dexametasona al tractament habitual aporti un benefici en la prevenció d'aparició de cicatriu renal, amb un 33% de pacients estudiats en ambdós grups amb dany renal observat en el DMSA de control (81). Recentment, Shaikh *et al.* l'any 2020, realitza un nou assaig clínic en nens i nenes de fins a 6 anys d'edat amb diagnòstic de ITU febril, per tal d'avaluar el paper de la dexametasona oral (0,15mg/kg/12 hores) amb una pauta de 3 dies com a potencial benefici en el risc d'aparició de cicatriu renal (80). Els autors inclouen finalment 385 pacients amb ITU febril (197 del grup

dexametasona i 188 del grup placebo). Observen 34 cicatrius renals (22%) en l'estudi gammagràfic de control realitzat entre els 5 i 24 mesos després de la infecció (34 de 254 pacients que completen el seguiment), dades similars al nostre estudi. Tot i que l'estudi demostra un menor risc de cicatriu renal en el grup tractat amb dexametasona, els resultats no obtenen significació estadística (9,8% de cicatrius en grup intervenció i 16,8% en els controls, $p=0,16$). Tanmateix, l'estudi presenta importants limitacions, no podent ser clarament comparables al nostre estudi ni podent donar conclusions fermes, donat que el diagnòstic de PNA que realitzen és clínic, sense obtenir un estudi gammagràfic que ho confirmi en la fase inicial, pel que fins un 40% dels pacients reclutats podrien no tenir una infecció del parènquima renal. Tot i que és cert que a la pràctica clínica no és habitual realitzar un DMSA en fase aguda, la seva manca no ens permet treure conclusions fisiopatològiques del tot vàlides.

Recentment, Da Dalt *et al.*, al 2021, publiquen un assaig clínic sobre el benefici d'una pauta de dexametasona oral (0,15mg/kg/12hores) durant 4 dies en infants de 2 a 24 mesos d'edat amb ITU febril(89). L'estudi presenta una important manca de pacients reclutats, amb una mostra calculada de 92 per branca de tractament, on finalment s'inclouen 18 pacients en total (7 grup intervenció i 11 controls). Els autors realitzen un anàlisi Babesià per tal d'avaluar el risc teòric segons les dades prèviament publicades, basant-se amb els estudis publicats (79–81), amb el que conclouen que amb una probabilitat teòrica del 50% l'ús de dexametasona podria reduir un 20% del risc d'aparició de cicatriu renal. Tot i així, les dades i conclusions exposades, presenten importants limitacions, pel que fa al càlcul teòric del risc a estudiar i basant-se amb resultats de poblacions que difereixen considerablement en el diagnòstic de PNA confirmada o no mitjançant l'estudi gammagràfic i amb diferents tipus de corticoesteroides i pautes realitzades prèviament, pel que es tracta d'un estudi sense unes dades ni conclusions fermes en l'objectiu a analitzar.

Tal com s'ha exposat prèviament, els nostres resultats difereixen del publicat per Huang *et al.*, amb resultats similars als obtinguts per Ghaffari i Shaikh posteriorment. El nostre estudi (87), amb una població finalment reclutada de 91 infants d'1 mes a 14 anys diagnosticats de PNA que completen seguiment als 6 mesos de la primoinfecció, mostra un risc global de cicatriu renal del 22%. S'avalua el paper d'una pauta de dexametasona endovenosa (0,30mg/kg/12 hores) durant 3 dies com a tractament coadjuvant a l'antibioteràpia habitual de cada centre investigador. Ambdós grups d'estudi (49 pacients del grup d'intervenció i 42 controls) són equiparables en quant a característiques clíniques, demogràfiques, així com en el percentatge de malformació nefrourològiques i en la severitat de la PNA, mesurada mitjançant l'score REDSS definits pels autors. Observem com la incidència de cicatriu renal no difereix entre ambdós grups de tractament (22% en dexametasona i 21% en placebo). Tanmateix, s'observa una millora de la lesió renal després del tractament en la majoria de la mostra estudiada (millora de l'score REDSS en el 94% dels pacients), sense mostrar-ne diferències entre ambdós grups d'intervenció. Així doncs, els nostres resultats mostren com l'associació de dexametasona al tractament habitual en pacients amb PNA no redueix el risc d'aparició de cicatriu renal, ni en la mostra global de pacients ni en aquells casos amb PNA severa definida segons REDSS ≥ 3 (40% vs. 36% cicatriu renal, grup dexametasona vs. placebo respectivament, $p=0,831$), dades que difereixen dels resultats obtinguts per Huang *et al.* (79) que demostra un clar benefici de l'ús de corticoteràpia associada en pacients amb PNA severa.

Amb tots aquests resultats, Gkiourtzis *et al.*, realitzen recentment un metaanàlisi per avaluar el paper de l'administració de corticoesteroides en la reducció del risc de cicatriu renal en població pediàtrica diagnosticada de PNA (90). Els autors inclouen 5 estudis amb un total de 498 pacients que completen el seguiment. Tot i que els autors són conscients del possible error

en els seus resultats, els estudis inclosos avaluen corticoesteroides i pautes diverses, així com poblacions que no són del tot homogènies, ni en edat ni en la metodologia del diagnòstic de PNA, amb un gran nombre de pacients inclosos amb ITU febril sense confirmació mitjançant DMSA de la PNA, fet que podria comportar un elevat percentatge de pacients sense lesió renal i per tant sense risc de cicatriu renal. Tanmateix, assumint les possibles variacions en els pacients reclutats en els diferents estudis analitzats en aquest metaanàlisi, els autors analitzen de forma errònia, des del nostre coneixement, les dades i conclusions exposades, mostrant un benefici en l'ús dels corticoesteroides com a tractament coadjuvant en infants amb pielonefritis aguda per tal de reduir el risc de cicatriu renal a llarg termini. Els autors utilitzen dades errònies en el seu anàlisi, al menys en l'extracció dels pacients reclutats del nostre estudi DEXCAR (87), on exposen 56 pacients de la branca de dexametasona i 60 del grup placebo, essent les dades reals dels pacient que completen el seguiment i per tant els que es poden avaluar i analitzar correctament, 49 i 42, en el grup dexametasona i placebo, respectivament. Tanmateix, i seguint la mateixa estructura, l'anàlisi de l'extracció de dades dels altres estudis inclosos en el metaanàlisi, presenta errors similars a l'exposat en el nostre cas. Així doncs, les conclusions exposades per Gkiourtzis *et al.*, poden no ésser del tot certes, atesos els errors en la metodologia i extracció de dades dels articles analitzats. Un nou metaanàlisis publicat per Jääskeläinen *et al.*, amb resultats a favor de l'ús de corticoesteroides en la prevenció de la cicatriu renal presenta també problemes metodològics similars, com la inclusió de mostres molt heterogènies (91).

Per aquest motiu i per la disparitat dels resultats exposats, hem realitzat un metaanàlisi (dades no publicades, exposades al *VII Congreso Hispano-Portugués de Nefrología Pediátrica, maig 2023 a Lisboa*) (*Figura 10*).

S'inclouen els 5 assajos clínics publicats fins a la data, analitzant els resultats obtinguts segons la totalitat de la mostra (203 en el grup tractat amb corticoesteroides i 261 en el grup placebo) així com l'anàlisi per subgrups segons la confirmació mitjançant DMSA en fase aguda de la PNA o la inclusió dels pacients segons dades clíniques (ITU febril). Així doncs, el subanàlisi dels articles que avaluen els pacients amb ITU febril (80,89) amb un total de 130 i 142 pacients inclosos (grup corticoides vs. placebo, respectivament, demostra que amb una moderada evidència l'administració de tractament amb corticoesteroides associat a l'antibioteràpia habitual tampoc es mostra beneficiosa en la prevenció de l'aparició de cicatriu renal en nens i nenes amb ITU febril (RR 0,56; IC 95% 0,3-1,07). Per altre banda, segons els resultats obtinguts dels articles que avaluen els pacients amb PNA confirmada (79,81,87) amb un total de 73 i 119 pacients inclosos (grup corticoides vs. placebo, respectivament) es conclou que existeix una moderada evidència que demostra que l'administració de tractament amb corticoesteroides associat al tractament habitual no redueix el risc d'aparició de cicatriu renal en nens i nenes amb PNA (RR 0,76; IC 95% 0,47-1,23). Així doncs, amb aquests resultats, segons l'anàlisi dels estudis publicats fins a la data, amb un nombre considerable d'infants amb PNA, podem concloure que l'ús de corticoesteroides associat al tractament habitual no aporta un benefici en la prevenció de l'aparició de cicatriu renal en aquests pacients.

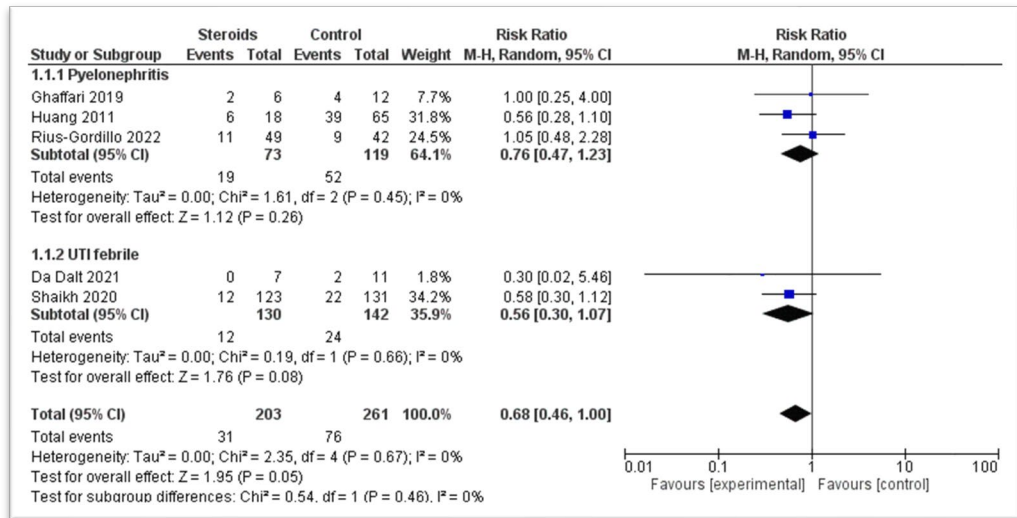


Figura 10. Metaanàlisi risc cicatriu renal.

3. Factors de risc predictors de dany renal i paper dels corticoides en la prevenció de l'aparició de cicatriu renal en subgrups de risc

Tot i que segueix sent controvertit, amb algunes dades dispars a la literatura, s'han descrit com a possibles factors de risc d'aparició de cicatriu renal, l'edat, el retard en l'inici del tractament, la presència de ITU recurrent, presència de uropatia obstructiva o RVU associat, així com la presència de valors elevats dels reactants de fase aguda, principalment la PCT (3,44–53).

Les nostres dades mostren un risc de cicatriu renal del 22% de la mostra estudiada, amb una tendència a un major risc entre els pacients de major edat (28% de cicatriu entre els pacients major de 2 anys respecte el 21% de cicatriu entre els menors de 2 anys) i aquells amb RVU associat (OR 3,19 [0,87-11,64] $p=0,08$) (87), dades que van en consonància amb els resultats

obtinguts per altres autors (43,44,48,52,80). Així mateix, el nostre estudi demostra que existeix un risc més elevat de cicatriu renal entre aquells pacients amb PNA severa, avaluat mitjançant l'score REDDS en fase aguda (REDDSS $2,7 \pm 1,1$ vs. $2,1 \pm 0,9$, en cas de cicatriu renal respecte casos sense cicatriu, respectivament, $p=0,030$). L'estudi mitjançant un anàlisi de regressió logística mostra com tant la severitat de la PNA (REDDSS en fase aguda $\beta=0,648$, $p=0,023$), el valor de la PCT al diagnòstic ($\beta=0,065$, $p=0,027$) i la presència de RVU associat ($\beta=0,545$, $p=0,054$) modulen el risc d'aparició de cicatriu renal en població pediàtrica amb PNA (87).

Acord amb l'exposat i els possibles factors de risc descrits en l'aparició de cicatriu renal després d'una PNA, hem avaluat el paper de la dexametasona en aquests subgrups de pacients, per a valorar si l'administració del corticoide en aquests pugués tenir utilitat clínica. Malauradament, l'anàlisi en la reducció del risc de cicatriu renal amb el tractament amb dexametasona en els subgrups estudiats no mostra diferències significatives en cap dels casos (edat major 2 anys, febre perllongada, presència de RVU, elevació de reactants de fase aguda o magnitud de la lesió renal aguda) (87). Tot i així, som conscients que aquests resultats es veuen limitats per una mida reduïda de la mostra en cada subgrup avaluat, pel que la manca de significació estadística podria veure's afectada en aquest cas.

4. Utilitat de l'estudi de citocines i altres biomarcadors urinaris en patologia nefrourològica

4.1. Citocines i biomarcadors urinaris en la localització de la infecció urinària

La localització exacta de la infecció comporta una sèrie d'implicacions, amb el risc de dany cicatricial i complicacions en els pacients amb PNA. La diferenciació entre cistitis aguda i PNA en pacients amb ITU febril continua

sent un repte en el maneig diari d'aquests pacients, amb escassa capacitat discriminatòria amb els paràmetres clínics i analítics clàssics, essent el gold estàndard la gammagrafia renal.

Diversos autors han avaluat el paper de les citocines i altres biomarcadors, tant en sèrum com orina, per tal de realitzar un diagnòstic diferencial acurat entre els pacients amb PNA i cistitis aguda, amb resultats positius (29,39–41). Contràriament a les conclusions exposades pel diferents autors, l'anàlisi realitzat entre la nostra població d'estudi mostra resultats poc esperançadors. De la mostra inicialment reclutada en l'assaig clínic original s'inclouen per l'anàlisi actual un total de 129 infants diagnosticats de ITU febril confirmada amb mostra urinària per l'estudi dels diferents biomarcadors seleccionats. L'anàlisi, amb 92 PNA i 37 cistitis aguda, no mostra diferències significatives entre ambdós grups diagnòstics en cap dels diferents biomarcadors analitzats (dades no publicades, resultats exposats en la *27a Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria*, Juny 2023 a Reus). Així doncs, tot i que existeixen resultats prometedors en alguns dels estudis prèviament realitzats, amb les dades aportades en el nostre estudi, amb un nombre considerable de pacients avaluats, no podem donar conclusions fermes en la utilització i benefici en l'estudi urinari d'aquests paràmetres en el diagnòstic de PNA entre els pacients amb ITU febril. El fet que tots els nostres pacients reclutats, pel disseny de l'estudi original, presentaven valors elevats dels reactants de fase aguda com a criteri d'inclusió, incloent els casos finalment diagnosticats de cistitis aguda, pot donar lloc a una manca de sensibilitat de les citocines urinàries en la localització de la infecció, presentant tots ells una reacció inflamatòria important. Aquest punt doncs, pot ésser una important limitació de les conclusions extretes en el nostre subanàlisi.

4.2. Citocines i biomarcadors urinaris en el diagnòstic de malformacions de la via urinària

Una de les controvèrsies en el maneig dels nens després de la seva primera ITU febril és el tipus d'estudis radiològics que són necessaris realitzar per tal de determinar la presència de CAKUT associat i que podria modificar el pronòstic i evolució d'aquests pacients. Per a detectar el RVU es realitzen generalment mètodes invasius que comporten una important irradiació (CUMS, cistografia isotòpica). La selecció d'un biomarcador que ens permeti seleccionar aquells pacients amb major risc de RVU, seria de gran utilitat per a minimitzar estudis i centrar-los en aquest subgrup.

Diversos estudis han avaluat el paper de les citocines i altres biomarcadors, tant en sèrum com orina, en patologia nefrourològica. El nostre estudi demostra com, tant els pacients amb malformació o dilatació de la via urinària, com aquells amb RVU associat, presenten concentracions urinàries més elevades, podent ésser d'utilitat en el seu diagnòstic (88).

L'augment de la excreció urinària de diverses citocines apareix com a conseqüència del dany tubular renal i la fibrosi intersticial en pacients amb RVU, pel que alguns autors han avaluat diversos biomarcadors urinaris com a alternativa menys invasiva en el seu diagnòstic, amb resultats dispars (26,28,57,85,92,93). Gokce *et al.* i Nickavar *et al.*, amb una població de 114 i 70 infants, respectivament, demostren una major concentració de citocines urinàries (IL1, IL6 i IL8) en pacients amb nefropatia per reflux (57,85); contràriament, Jantusch *et al.* i Renata *et al.*, en una població infantil amb ITU, no observen diferències estadísticament significatives entre els pacients amb o sense RVU (26,28). En la línia dels resultats obtinguts per Gokce i Nickavar, el nostre estudi demostra com la concentració urinària de les diferents citocines i biomarcadors estudiats es presenta més elevada entre

els pacients amb RVU associat, assolint però tant sols significació estadística l'estudi de KIM1 ($7,87 \pm 4,78$ vs. $4,68 \pm 2,95$ ng/mg creatinina, $p=0,029$) (88). KIM1 és una glicoproteïna expressada en situacions de dany renal, principalment isquèmia, a nivell de l'epiteli tubular proximal, essent pràcticament indetectable en població sana (93,94). Contràriament als resultats obtinguts en el nostre estudi, Parmaksiz *et al.*, en una població de 123 nens i nenes amb RVU i 30 sans, no poden demostrar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups (92), resultats similars als obtinguts per Yim *et al.* (93). Tot i la disparitat de les dades obtingudes, KIM1 així com altres biomarcadors, podrien ésser d'utilitat com a eina d'estudi precoç i menys invasiva en el diagnòstic de RVU en pacients amb ITU febril, tal com les nostres dades demostren, per tal de seleccionar aquells pacients candidats a realitzar una cistografia.

4.3. Citocines i biomarcadors urinaris com a predictors de dany renal

La identificació dels pacients amb major risc de desenvolupar complicacions a llarg termini després d'una PNA, podria ser de gran utilitat per tal de optimitzar esforços en el control i seguiment d'aquests. En l'estudi DEXCAR, en una població de 91 infants diagnosticats de PNA, es demostra com aquells pacients amb PNA més severa, definida segons l'score de severitat REDSS, presentaven major risc de cicatriu renal en el seguiment posterior (puntuació REDSS en fase aguda $2,7 \pm 1,1$ vs. $2,1 \pm 0,9$ en cas de presència o absència de cicatriu renal, respectivament, $p=0,030$) (87). Posteriorment, el subanàlisi realitzat per tal d'avaluar el paper de les citocines urinàries en la mateixa població, demostra com aquells pacients amb diagnòstic de PNA severa, definida segons $REDSS \geq 3$, mostraven concentracions de TNF α estadísticament més elevades respecte la resta de casos ($81,0 \pm 75,8$ pg/mg

creatinina en REDSS ≥ 3 vs. $33,6 \pm 48,5$ pg/mg creatinina en REDSS < 3 , $p=0,015$) (88). Els resultats obtinguts amb l'anàlisi dels nostres pacients, obren la porta a un paper beneficiós en l'estudi de biomarcadors urinaris com TNF α per tal d'identificar precoçment aquells infants amb major risc de presentar lesió cicatricial renal i per tant seqüeles i complicacions a llarg termini. Així doncs, la determinació de TNF α podria seleccionar aquells infants amb major risc d'aparició de cicatriu renal i per tant centrar els esforços diagnòstics amb la realització de DMSA en el seguiment d'aquests casos.

En aquest sentit, en els últims anys, l'anàlisi de diferents biomarcadors com a predictor precoç de cicatriu renal han estat estudiats (25,57,62–64). Els resultats obtinguts pels diferents autors són prometedors, amb una possible diana en el diagnòstic precoç d'aquells pacients amb major risc de desenvolupar cicatriu renal després d'una PNA, i per tant una eina d'utilitat per tal de centralitzar esforços en aquest subgrups de infants. Tot i així, els resultats obtinguts en el nostre estudi, avaluant el poder predictor de diversos biomarcadors urinaris en el diagnòstic de cicatriu renal, en una població final analitzada de 76 infants, 18 dels quals van presentar cicatriu renal en l'estudi de seguiment, mostra que ni la concentració dels biomarcadors urinaris al diagnòstic, ni a les 72 hores de tractament ni en la cinètica del descens d'aquests, són factors moduladors en l'aparició de cicatriu renal.

La heterogeneïtat en els diferents estudis realitzats pel que fa a les mostres analitzades, el diagnòstic de PNA i l'anàlisi de diversos biomarcadors, dóna lloc a una disparitat en els resultats obtinguts i per tant, amb limitacions en l'actualitat per tal de poder donar recomanacions clares per a la seva utilitat.

5. Valoració dels biomarcadors urinaris respecte paràmetres clínics-analítics

Alguns autors han avaluat les diferències observades en la concentració de citocines urinàries segons diverses dades clíniques, com l'edat i el sexe, així com la seva correlació amb diversos paràmetres analítics, amb disparitat de resultats. Els resultats obtinguts de la nostra població estudiada mostren com alguns biomarcadors urinaris es veuen modulats per l'edat i el sexe, presentant-se en concentracions més elevades en pacients de major edat i en cas de sexe masculí (88). Aquestes dades però, difereixen dels resultats observats per altres autors, com Jantusch *et al.* o Sharifian *et al.*, entre d'altres, que obtenen concentracions similars en tots els casos (26,78). Per altre banda, no observem correlació d'altres dades clíniques, com és la febre, o analítiques, amb les concentracions urinàries dels biomarcadors analitzats (88), resultats que van en consonància amb els obtinguts per Jantusch *et al.* i Renata *et al.* prèviament (26,28).

Acord a l'escàs nombre de dades avaluades amb aquest propòsit i els resultats exposats prèviament, no es pot concloure que existeixi una clara correlació amb la concentració de les diferents citocines i biomarcadors urinaris en relació a paràmetres clínico-analítics que puguin ésser d'utilitat en la pràctica clínica diària.

6. Diferències clíniques- analítiques segons la localització de la infecció

En analitzar la mostra global avaluada dels 164 pacients reclutats que complien criteris d'inclusió en el nostre estudi (dades no publicades) observem algunes dades diferencials entre els pacients diagnosticats finalment de PNA mitjançant l'estudi de DMSA respecte als pacients amb

cistitis aguda (111 i 53, respectivament). S'observa com els pacients amb PNA eren de major edat que en el cas de cistitis, probablement pel fet que la sola presència de febre o diagnòstic de ITU en la major part dels casos entre els pacients de menor edat ja és criteri d'ingrés i per tant candidat per a ésser inclòs a l'estudi, independentment d'altres factors i paràmetres clínic-analítics necessaris per a considerar el seu ingrés en pacients de major edat.

Tanmateix, s'observa com els pacients diagnosticats de PNA presentaven major durada de la febre, tant previ al diagnòstic com en dies posteriors des de l'inici del tractament, podent mostrar una major dificultat en el control de la cascada inflamatòria en els casos de lesió renal aguda. Tal com clàssicament s'ha considerat, tot i que sense poder definir un punt de tall òptim per a la seva utilitat diagnòstica, els pacients amb PNA presentaven valors superior estadísticament significatius ens els resultats dels paràmetres analítics com leucòcits, neutròfils, PCR i PCT.

LIMITACIONS I FORTALESES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

LIMITACIONS I FORTALESES DE L'ESTUDI

LIMITACIONS

Els dos articles i la resta de subanàlisi exposats que conformen la tesi doctoral presenten algunes limitacions en la seva realització.

En el disseny inicial de l'assaig clínic original (DEXCAR) atenent al percentatge de cicatriu renal esperada i exposada per altres autors (Huang *et al.* (79)) d'entorn al 40%, es calcula un nombre de reclutament per grup d'intervenció de 90 infants aproximadament, no obtingut en l'anàlisi final del nostre estudi, amb un reclutament final de 49 i 42 infants, amb un risc de cicatriu renal del 22%, menor a l'esperat segons els càlculs inicials. Un dels principals motius de la pèrdua dels pacients inicialment reclutats en el nostre estudi, i que condiona per tant el reclutament i anàlisi final amb un menor nombre de casos esperats, és l'elevat percentatge d'infants seleccionats amb sospita de ITU febril que s'exclouen per una banda donada la negativitat de l'urocultiu i, principalment per la normalitat del DMSA en fase aguda amb el diagnòstic final de cistitis aguda febril, excloent-se per tant de l'anàlisi per a l'objectiu principal de l'estudi. El baix percentatge d'infeccions per microorganismes diferents a *E.coli*, així com l'exclusió d'aquells infants amb patologia nefrourològica coneguda, poden haver comportat un menor percentatge de pacients afectes de cicatriu renal, a diferència d'altres estudis. Tot i així, els pacients exclosos per aquests diferents motius eren equiparables en ambdues branques de tractament, no generant per tant un biaix de selecció en l'anàlisi final.

La selecció de pacients a través del subanàlisi de l'assaig clínic inicial per a l'estudi de la cinètica de les citocines i biomarcadors urinaris, presenta algunes limitacions. La selecció de casos de ITU febril en la gran majoria amb

important elevació dels reactants de fase aguda, condició per al reclutament inicial de l'assaig clínic, comporta probablement una important resposta inflamatòria, inclòs en els casos finalment diagnosticats de cistitis aguda febril, podent donar lloc a una escassa diferència en els resultats de les concentracions urinàries dels diferents biomarcadors entre ambdós subgrups de pacients (cistitis aguda vs. PNA), no podent donar resultats fermes en aquest punt.

FORTALESES

El nostre estudi presenta importants fortaleSES en el seu disseny i selecció de pacients, que donen lloc a resultats fermes i amb una elevada qualitat científica, al nostre coneixement. Tot i que la centralització de la lectura dels diferents DMSA realitzats comporta la pèrdua d'alguns pacients analitzats al final de l'estudi, aquest punt diferenciador, és un punt positiu en les nostres dades, reduint la variabilitat interobservador gràcies a la lectura centralitzada per part d'un sol especialista en Medicina Nuclear. Tanmateix, l'exclusió dels infants amb patologia nefrourològica coneguda, antecedents de PNA prèvies o noves infeccions urinàries durant el seguiment d'aquests infants, dona lloc a uns resultats més contundents evitant possibles factors confusors de cicatriu renal que podrien alterar els resultats finals de l'estudi i generar falses conclusions.

Així doncs, presentem l'assaig clínic amb el major nombre d'infants diagnosticats de PNA confirmada per DMSA que avalua el paper dels corticoesteroides en el control de la cascada inflamatòria i la prevenció del dany cicatricial posterior, amb un total de 91 infants analitzats, a diferència dels altres estudis publicats amb un menor nombre de pacients estudiats o sense confirmació gammagràfica de la PNA que podria donar lloc a errors d'interpretació en els resultats generats (79–81,89).

APLICABILITAT CLÍNICA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

APLICABILITAT DELS RESULTATS OBTINGUTS

Els resultats generats en la tesi doctoral posen en evidència el potencial paper de l'ús de corticoesteroides en el control de la cascada inflamatòria i la prevenció de cicatriu renal en els pacients amb PNA. Podem concloure que la seva administració no sembla ésser beneficiosa en el control de la cascada inflamatòria com a variable intermèdia en la creació del teixit cicatricial. Tanmateix, tampoc s'ha pogut demostrar el potencial efecte beneficiós d'aquests en la prevenció de la cicatriu renal en pacients amb PNA confirmada. L'assaig clínic exposat a la tesi, així com el metaanàlisi generat amb les dades dels 5 assajos clínics publicats fins a la data amb aquest objectiu, conclouen que l'ús de corticoesteroides no genera un benefici en la reducció del risc de cicatriu renal en pacient amb ITU febril i PNA. Així doncs, es tracta d'un estudi amb uns resultats i conclusions d'important rellevància en el maneig d'aquests infants.

El subanàlisi de les citocines i biomarcadors urinaris en grups de risc, demostra en els estudis que es presenten en la nostra tesi doctoral, com la selecció d'alguns biomarcadors com és el cas de KIM1 o TNF α podrien tenir un paper important en la selecció de pacients de risc. Així doncs, es demostra com KIM1 es troba en concentracions superiors entre els pacients amb PNA afectes de RVU; per tant, la determinació i obtenció de punts de tall òptims podrien ajudar a seleccionar aquells infants als que estaria indicada la realització de tècniques més invasives com la CUMS per al seu diagnòstic. Tanmateix, i en la mateixa línia que l'exposat prèviament, es demostra com TNF α es troba en concentracions superiors en aquells infants amb PNA severa, que per altre banda presentaran major risc de cicatriu renal a posteriori; així doncs, la determinació i obtenció de punts de tall òptims de TNF α podrien ajudar a seleccionar aquells infants amb PNA severa que presentaran major risc de cicatriu renal, i que es beneficiarien de la realització de DMSA per al seu diagnòstic i maneig.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

CONCLUSIONS:

- 1** L'ús de dexametasona com a tractament coadjuvant a l'antibioteràpia habitual no redueix el risc de cicatriu renal en pacient amb PNA respecte a l'antibioteràpia sola.
- 2** L'ús de dexametasona com a tractament coadjuvant a l'antibioteràpia habitual no presenta un benefici en el control de la cascada inflamatòria amb la major reducció de les citocines i altres biomarcadors respecte als pacients amb antibioteràpia sola.
- 3** La concentració de citocines i altres biomarcadors urinaris disminueix durant el tractament, independentment de l'administració de dexametasona concomitant a l'antibioteràpia habitual.
- 4** L'ús de dexametasona no aporta un benefici en la prevenció de cicatriu renal entre els pacients amb factors de risc associat (edat, retard diagnòstic, elevació reactants fase aguda, presència de RVU, dilatació tracte urinari, PNA severa).
- 5** L'extensió del parènquima afectat per la PNA, així com l'elevació de PCT i la presència de RVU són factors de risc independents en la formació de cicatriu renal en pacients amb PNA.
- 6** No existeixen diferències en la concentració urinària de les diferents citocines i biomarcadors ni al diagnòstic ni en el control a les 72h, ni tampoc en el % de descens, entre els pacients que finalment presenten cicatriu renal respecte al que no en tenen.

- 7** Els pacients amb PNA i presència de RVU tenen major concentració de KIM1 en l'estudi urinari al diagnòstic, suggerint una possible utilitat diagnòstica d'aquest biomarcador.

- 8** Els pacients amb PNA severa al diagnòstic presenten concentracions majors de TNF α , suggerint una possible utilitat diagnòstica d'aquest biomarcador.

- 9** La determinació de citocines i biomarcadors urinaris no és d'utilitat per a discernir entre cistitis aguda i PNA en els pacients amb ITU febril i elevació dels reactants de fase aguda.

BIBLIOGRAFIA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

BIBLIOGRAFIA

1. Ballesteros Moya E. Infección urinària. *Pediatr. Integral*. 2017;XXI(8):511-517
2. Domènech Marsal È, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M. Infección urinària. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;2:259-269
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediàtrica. Plan de Calidad para el Sistema nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2011
4. 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
5. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrel MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:302-308
6. González M, Salmón A, García S, Arana E, Mintegi S, Benito J. Prevalencia de las infecciones del tracto urinario en niños menores de 2 años con fiebre alta en los Servicios de urgencias. *An Pediatr*. 2019;91(6):386-393
7. Ladomenou F, Bltsori M, Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr*. 2015;104(7):e324-329
8. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020;395:1659-1668
9. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Anomalías nefrourológicas congénitas. Una visión para el pediatra. *An Pediatr*. 2015;83(6):442.e1-442.e5
10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary Tract Infection in Children Diagnosis , Treatment And Long-term management. 2007.
11. Escribano J, valenciano B. Reflujo vesicoureteral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:303-315

12. García Nieto VM, Monge Zamorano M, Antón Hernández L, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Moraleda Mesa T. Reflux nephropathy and scarring nephropathy: so close and yet so different. *An Pediatr.* 2022;97(1):40-47
13. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V., Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-109
14. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zuñiga R, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *An Pediatr.* 2019;90(6):400.e1-400.e9
15. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(7):417-422
16. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011;365(3):239-250.
17. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:148-152
18. Ching C, Schwartz L, Spencer JD, Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1183–1192
19. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28(1):86-96
20. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, Frank D'amico M, et al. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? *JAMA.* 2007;298(24):2895–2904
21. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):550–556
22. Ochoa-Sangrador C, Fernández-Rodríguez A. Efficacy of bladder stimulation techniques for urine collection from infants: a systematic review and meta-analysis. *Emergencias.* 2022;34(2):128–135
23. Ochoa Sangrador C, Pascual Terrazas A. Systematic review of the validity of urine cultures collected by sterile perineal bags. *An Pediatr.* 2016;84(2):97–105
24. Rivas-García A, Lorente-Romero J, López-Blázquez M, Rodríguez-Jiménez C, Castro-Rodríguez C, Míguez-Navarro MC. Contamination in Urine Samples Collected Using Bladder Stimulation and Clean Catch Versus Urinary

- Catheterization in Infants Younger Than 90 Days. *Pediatr Emerg Care*. 2022;38(1):e89–93
25. Sheu JN, Chen MC, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Urine interleukin-1 β in children with acute pyelonephritis and renal scarring. *Nephrol*. 2007;12(5):487–493
 26. Jantusch B, O'Donnell R, Wiedermann B. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:236–240
 27. Hosseini M, Ahmadzadeh H, Toloui A, Ahmadzadeh K, Madani Neishaboori A, Rafiei Alavi SN, et al. The value of interleukin levels in the diagnosis of febrile urinary tract infections in children and adolescents; a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2022;18:211–223
 28. Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):769–774
 29. Shaikh K, Rajakumar V, Osio VA, Shaikh N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for urinary tract infection and pyelonephritis: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:1481–1487
 30. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):1-13
 31. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:240-250
 32. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1121–1127
 33. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, De La Torre M, et al. Importance of Urine Dipstick in Evaluation of Young Febrile Infants With Positive Urine Culture: A Spanish Pediatric Emergency Research Group Study. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(12):851-855
 34. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines on 99mTc-DMSA Scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*. 2009;28(3):37–41
 35. Sarikaya I, Sarikaya A. Current status of radionuclide renal cortical imaging in pyelonephritis. *J Nucl Med Technol*. 2019;47(4):309–312

36. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: A meta-analysis of prospective clinical studies. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(6):875-881
37. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MMG, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD009185
38. Zhang W, Zhang Y, Xu L, Zhao J. Prediction of acute pyelonephritis from urinary tract infection in children with fever using detection of CRP level: a diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(4):2988-2999
39. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):276-282
40. Rodríguez LM, Robles B, Marugán JM, Suárez Á, Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(3):429-433
41. Arambašić J, Mandić S, Debeljak Z, Mandić D, Horvat V, Šerić V. Differentiation of acute pyelonephritis from other febrile states in children using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL). *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):55-61
42. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr*. 2012;55(10):367-370
43. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):54-61
44. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: A cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6):856-863
45. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary Vesicoureteric Reflux as a Predictor of Renal Damage in Children Hospitalized with Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:739-744

46. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1043–1053
47. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(4):362–365
48. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics*. 2009;124(1):23–29
49. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):438–442
50. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Pediatric Urology Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol*. 2009;181:290–298.
51. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):848–854.
52. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: A meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):893–900.
53. Oh MM, Kim 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(3):565–570
54. De Man, P, Van Kooten C, Aarden L, Engberg I, Linder, And H, Svanborg Eden' C. Interleukin-6 Induced at Mucosal Surfaces by Gram-Negative Bacterial Infection. *Infect Immun*. 1989;57(11):3383–3388
55. Agace WW, Hedges SR, Ceska M, Svanborg C. Interleukin-8 and the Neutrophil Response to Mucosal Gram-negative Infection. *J Clin Invest*. 1993;92:780–785
56. Marugán Miguelsanz J, Suárez Rodríguez M, Rodríguez Fernández L, García Ruiz de Morales J. Niveles normales de interleucinas 6 y 8 en suero y orina de niños sanos asintomáticos. *Bol pediatr*. 2005;177–184

57. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):905–912
58. Abbasi A, Nabizadeh F, Gardeh M, Ali MM, Youseffard K, Hosseini M. Discriminatory Precision of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Detection of Urinary Tract Infection in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e56
59. Forster CS, Lubell TR, Dayan PS, Shaikh N. Accuracy of NGAL as a Biomarker for Urinary Tract Infection in Young Febrile Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2023;258:113394
60. Shaikh N, Kurs-Lasky M, Liu H, Rajakumar V, Qureini H, Conway IO, et al. Biomarkers for febrile urinary tract infection in children. *Front Pediatr.* 2023;11:1-7
61. Shaikh N, Liu H, Kurs-Lasky M, Forster CS. Biomarkers for febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):171–177
62. Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):885–890
63. Lee JH, Yim HE, Yoo KH. Associations of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, anemia, and renal scarring in children with febrile urinary tract infections. *J Korean Med Sci.* 2020;35(10):e65
64. Abedi SM, Mohammadjafari H, Rafiei A, Bazi S, Yazdani P. Üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda renal skarın biyobelirteçleri olarak üriner matriks metalloproteinaz -9 ve metalloproteinaz-1 doku inhibitörü. *Turk J Urol.* 2017;43(4):536–542
65. Oh MM, Kim 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 Mar;171(3):565–570.
66. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr.* 2017;106(1):149–154
67. Moya- Dionisio V, Díaz-Zabala M, Ibáñez-Fernández A, Suárez-Leiva P, Martínez-Suárez V, Ordóñez-Álvarez FA. Uropathogen pattern and antimicrobial

- susceptibility in positive urinary cultures isolates from paediatric patients. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(3):146–150
68. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr*. 2007;67(5):461–469
69. Vigilància de les Infeccions relacionades amb l'Atenció Sanitària de Catalunya. Programa d'Optimització de l'Ús d'Antimicrobians (PROA). PROA Comunitari a Catalunya 2022. Departament de Salut.
70. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. 7: CD003772
71. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Reaffirmation of aap clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6): e20163026
72. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing guideline. 2018
73. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(9):CD004405
74. Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Chandra R, Majd M. Adjunctive oral corticosteroids reduce renal scarring: The piglet model of reflux and acute experimental pyelonephritis. *J Urol*. 1999;162(3 1):815–820
75. Haraoka M, Matsumoto T, Takahashi K, Kubo S, Tanaka M, Kumazawa J. Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *Journal of Urology*. 1994;151(4):1078–80.
76. Biyikli NK, Tuğtepe H, Şener G, Velioğlu-Öğünç A, Çetinel Ş, Midillioğlu Ş, et al. Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides*. 2006;27(9):2249–2257
77. Huang A, Palmer LS, Hom D, Anderson AE, Kushner L, Franco I. Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonephritis in rats. *J Urol*. 1999;162(4):1396–1398
78. Sharifian M, Anvaripour N, Karimi A, Fahimzad A, Mohkam M, Dalirani R, et al. The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(9):1511–1516

79. Huang YY, Chen MJ, Chiu NT, Chou HH, Lin KY, Chiou YY. Adjunctive oral methylprednisolone in pediatric acute pyelonephritis alleviates renal scarring. *Pediatrics*. 2011;128(3):e496-504
80. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Muniz GB, Bhatnagar S, Nowalk A, et al. Corticosteroids to prevent kidney scarring in children with a febrile urinary tract infection: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(11):2113–2120
81. Ghaffari J, Mohammad-Jafari H, Mohammadi G, Mahdavi M. Assessment the Effect of Dexamethasone on Urinary Cytokines and Renal Scar in Children with Acute Pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13(4):244–250
82. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N, Matoo TK, Chesney RW, et al. Rationale and design issues of the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) study. *Pediatrics*. 2008;122(SUPPL. 5):S240–250
83. Nguyen H, Benson C, Bromley B, Cooper C, Crino J, Darge K, et al. Commentary to “Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system).” *J Pediatr Urol*. 2014;10:982–999
84. Jaffe MZ. (About the precipitation caused by pikrinic acid in normal urine and about a new reaction of creatinine). *Physiol Chem*. 1886;10:391–400
85. Nickavar A, Safaeian B, Valavi E, Davoodi H. Utility of Urine Interleukines in Children with Vesicoureteral Reflux and Renal Parenchymal Damage. *Urol J*. 2021;18(2):199–202
86. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Goodman S, Grunberg S. CONSORT 2010 Statement Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials Background to CONSORT. *Mayo Clin Coll Med*. 2010; 115:1097
87. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Fraga MG, et al. Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2109–2118
88. Rius-Gordillo N, Ferré N, González JD, Ibars Z, Parada-Ricart E, Escribano J. Role of dexamethasone in controlling the proinflammatory cytokine cascade in the first episode of paediatric acute pyelonephritis. *Acta Paediatr*. 2023;00:1-9
89. Da Dalt L, Bressan S, Scozzola F, Vidal E, Gennari M, Scola C La, et al. Oral steroids for reducing kidney scarring in young children with febrile urinary tract infections: the contribution of Bayesian analysis to a randomized trial not reaching its intended sample size. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:3681–3692

90. Gkiourtzis N, Glava A, Moutafi M, Vasileiadou T, Delaporta T, Michou P, et al. The efficacy and safety of corticosteroids in pediatric kidney scar prevention after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(12):3937-3945
91. Jääskeläinen J, Renko M, Kuitunen I. Corticosteroids to prevent renal scarring in children with pyelonephritis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2023;36(6):1509–1518
92. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, İnce E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):97–103
93. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2181–2189
94. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre J V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):2372–44

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ANNEXES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

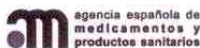
ANNEXE 1.

***AUTORITZACIÓ ASSAIG CLÍNIC DEXCAR PER LA AGENCIA
ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo



DESTINATARIO:

**Unitat de Recerca en Pediatria Nutrició
Natalia Ferré
Sant Llorenç 21
43201 Reus (Tarragona)
Espanya**

REFERENCIA: MUH/AEC

FECHA: 21/09/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "**Administración de dexametasona en primer episodio de infección del tracto urinario febril, como prevención de daño renal**", Nº EudraCT "**2011-005805-66**".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS -según proceda- y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 28055 / RG 49990
Fecha: 04/10/2012 08:59:03

CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 902 101 322
FAX: 91 8225076



Fecha: 21/09/2012

Referencia: MUH/AEC

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2011-005805-66

DESTINATARIO: Unitat de Recerca en Pediatria y Nutrició i Desenvol
Joaquin Escribano
Sant Llorenc 21
43201 Reus (Tarragona)
España

Vista la solicitud formulada por **Unitat Recerca en Pediatria Nutrició** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2011-005805-66** titulado "**Administración de dexametasona en primer episodio de infección en tracto urinario febril, como prevención de daño renal**", código de protocolo del promotor **DEXCAR-0212**, cuyo promotor es **Unitat de Recerca en Pediatria Nutrició i Desenvol** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 22/03/2012 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: con fecha 30/07/2012 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas con fecha 03/08/2012.

TERCERO: con fecha 06/09/2012 se emite propuesta de denegación que se responde de forma satisfactoria el 21/09/2012.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 23 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2011-005805-66,

Se recuerda al promotor la necesidad de enviar a los CEIC implicados la última versión de los documentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ANNEXE 2.

**CERTIFICAT COMUNICACIÓ ORAL 27a REUNIÓ ANUAL DE
LA SOCIETAT CATALANA DE PEDIATRIA**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo



27

Reunió Anual de la
Societat Catalana de Pediatria

Reus, 9 i 10 de juny de 2023



CERTIFICAT DE PRESENTACIÓ

La Societat Catalana de Pediatria
certifica que el treball presentat com
Comunicació Breu amb títol:

*Anàlisi de citoquines urinàries en ITU febril, ens són d'utilitat per a
definir la localització de la infecció?*

dels autors:

Neus Rius, Natàlia Ferré, Saúl Pérez, Ester Parada, M^a Glòria Fraga,
Joaquín Escribano

S'ha presentat en la

27 Reunió anual de la Societat Catalana de Pediatria

celebrat en Reus el dies 9 i 10 de juny de 2023 i perquè així consti a tots
el efectes signa la Presidenta i la Secretaria de la Societat Catalana de
Pediatria, a 10 de juny de 2023

Dra. Anna Gatell

Presidenta de la Societat Catalana de Pediatria

Dra. Cristina Bonjoch

Secretaria de la Societat Catalana de Pediatria

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

ANNEXE 3.

**CERTIFICAT COMUNICACIÓ ORAL VII CONGRESSO
HISPANO-PORTUGUÉS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

VII CONGRESSO HISPANO-PORTUGUÉS DE NEFROLOGIA PEDIÀTRICA E
XLVI CONGRESSO ESPAÑOL DE NEFROLOGIA PEDIÀTRICA

Treatment with corticosteroids in acute pyelonephritis to avoid scarring: systematic review and meta-analysis

Maria Soriano Aguilera, Marta Sanchez Candela, Rocio Rocamora Valero, Neus Rius Gordillo,
Joaquin Escribano Subias. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili

Joaquin Escribano

Organizadores



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)

Neus Rius Gordillo

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
DEXAMETASONA EN LA PREVENCIÓ DEL DANY RENAL EN EL PRIMER EPISODI D'INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI
FEBRIL (DEXCAR)
Neus Rius Gordillo



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI