



**RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES  
RENALES DEMOSTRADAS EN FASE DIFERIDA TRAS  
UNA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS**

**TESIS DOCTORAL**

**2017**

**Presentada por:**

**César Gavilán Martín**

**Dirigida por:**

**Dra. Mercedes Juste Ruiz**

**Dr. Ernesto Cortés Castell**





D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

**AUTORIZA:**

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES RENALES DEMOSTRADAS EN FASE DIFERIDA TRAS UNA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS”, realizado por D. César Gavilán Martín bajo la dirección de los Prof. Dra. D<sup>a</sup>. Mercedes Juste Ruiz y D. Ernesto Cortés Castell.

Lo que firmo en San Juan de Alicante, a uno de septiembre de dos mil diecisiete.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez

Director del Departamento de Medicina Clínica





D<sup>a</sup>. Mercedes Juste Ruiz y D. Ernesto Cortés Castell, como Directores de Tesis Doctoral

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo “RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES RENALES DEMOSTRADAS EN FASE DIFERIDA TRAS UNA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS”, realizado por D. César Gavilán Martín ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firman para los oportunos efectos en San Juan de Alicante, a uno de septiembre de dos mil diecisiete.

D<sup>a</sup>. Mercedes Juste Ruiz

Directora de Tesis Doctoral

D. Ernesto Cortés Castell

Director de Tesis Doctoral



*“La medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad.”*

**WILLIAM OSLER**

Siempre he pensado que todo médico debe saber convivir con la incertidumbre; no podemos saberlo todo, diagnosticarlo todo, tratarlo todo... En estos años de profesión he aprendido a trabajar con la tranquilidad que otorga el saber que no todo lo sé, pero que siempre me entregaré por completo a mis pacientes para ofrecer la mejor alternativa posible.

Este trabajo no hace más que ahondar en mi incertidumbre, en mis inseguridades... creo que confirma lo que ya sabía, que en medicina no es posible alcanzar el conocimiento absoluto, y su búsqueda no puede ni debe convertirse en una obsesión para el médico.

Más allá de la medicina basada en la evidencia, de las imágenes radiológicas y de los fríos números de las analíticas, hay una medicina que adoro, la que me enseñaron mis padres, donde se encuentran las personas, los sentimientos... y el sufrimiento... una medicina que tan solo pretende ayudar, aliviar y consolar, sin muchas más pretensiones. Esa medicina, tiene mucho de arte y tan solo un poco de ciencia.

La realización de esta tesis se la debo a mucha gente. A mi madre, mi ejemplo, mi faro. A mi padre, mi motivación para ser mejor cada día. A mis hermanos, mis tres ángeles protectores. A Merche Juste, Ernesto Cortés, Raúl González, José Mestre y Carlos Loeda, mis mentores, los que siempre confiaron en que era capaz, probablemente más capaz de lo que realmente soy. Y por supuesto, a mi familia, mi todo; Noa, Mara y Leo, confluyen en mi vida como un triángulo perfecto, aportando armonía y un delicioso caos a partes iguales... y en el centro de ese triángulo, Sonia, el motor para que todo funcione.

Para todos ellos, este pedacito de conocimiento.

*César, julio de 2017*





# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
1. RESUMEN .....	7
2. INTRODUCCIÓN .....	13
2.1. SITUACIÓN ACTUAL.....	15
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA.....	19
2.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN URINARIA .....	20
2.3.1. Indicaciones de recogida de muestra de orina .....	21
2.3.2. Recogida de las muestras de orina.....	22
2.3.3. Limitación de los urocultivos de control .....	23
2.4. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA.....	24
2.5. DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN .....	25
2.5.1. Ecografía renal.....	28
2.5.2. Gammagrafía renal.....	29
2.6. TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS AGUDA.....	30
2.7. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES RENALES..	31
2.7.1. Diagnóstico de las cicatrices renales .....	32
2.7.2. Reflujo vésico-ureteral primario.....	34
2.7.3. Pronóstico y seguimiento de los niños con cicatrices renales .....	40
2.8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL MANEJO DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL NIÑO.....	43
2.8.1. ¿“Top-Down”, “Bottom-up” o ninguna de ellas? .....	43
2.8.2. Guía NICE.....	44
2.8.3. Guía de la Asociación Europea de Urología y la Sociedad Europea de Urología Pediátrica.....	47
2.8.4. Guía de la Academia Americana de Pediatría .....	47
2.8.5. Sociedad Italiana Nefrología Pediátrica .....	48
2.8.6. Sociedad Canadiense de Pediatría.....	49
2.8.7. Ministerio español de Sanidad, Política Social e Igualdad .....	49
2.8.8. Cuadro resumen .....	51
2.9. JUSTIFICACIÓN.....	52

3. OBJETIVOS.....	55
3.1. OBJETIVO GENERAL .....	57
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1. POBLACIÓN.....	61
4.1.1. Departamento de Salud Alicante-Sant Joan.....	61
4.1.2. Muestra: criterios de inclusión y exclusión.....	62
4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES.....	63
4.3. PROCEDIMIENTO .....	63
4.4. VARIABLES Y MEDIDAS .....	65
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	68
4.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	68
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	68
5. RESULTADOS.....	71
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	73
5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	80
5.2.1. Análisis de las variables cuantitativas .....	80
5.2.2. Análisis de las variables cualitativas .....	84
5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	90
6. DISCUSIÓN.....	95
6.1. RESUMEN DE NUESTROS RESULTADOS .....	97
6.2. COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON BIBLIOGRAFÍA EXISTENTE .....	98
6.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	107
6.3.1. Limitaciones:.....	107
6.3.2. Fortalezas.....	108
6.4. IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA .....	109
6.5. FUTURAS INVESTIGACIONES .....	114
6.6. REFLEXIONES FINALES.....	117
7. CONCLUSIONES.....	119
8. BIBLIOGRAFÍA .....	123
ANEXO 1: INFORME DEL CEIC.....	145
ANEXO 2: ESCALA Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO.....	149

# ABREVIATURAS





<b>AAP</b>	<i>American Academy of Pediatrics</i>
<b>BLEE</b>	Beta lactamasas de espectro extendido
<b>CID</b>	Cistografía isotópica Directa
<b>CPS</b>	<i>Canadian Paediatric Society</i>
<b>CUMS</b>	Cisto-Uretrografía Miccional Seriada
<b>dL</b>	Decilitro
<b>DMSA</b>	Gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio-99
<b>DTPA</b>	Ácido dietil-triamino-pentacético
<b>EAU</b>	<i>European Association of Urology</i>
<b>EC</b>	Ecocistografía con contraste
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>ESPU</b>	<i>European Society for Paediatric Urology</i>
<b>FRR</b>	Función renal relativa o diferencial
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ISPN</b>	<i>Italian Society of Pediatric Nephrology</i>
<b>ITU</b>	Infección del tracto urinario
<b>L</b>	Litro
<b>MAG3</b>	Mercapto-acetil-triglicina
<b>mBq</b>	MiliBecquerel

<b>mL</b>	Microlitro
<b>mg</b>	Miligramo
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MHz</b>	Megahertzios
<b>mSv</b>	MiliSievert
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PCT</b>	Procalcitonina
<b>PETIA</b>	Análisis de inmunoensayo turbidimétrico mejorado por partículas
<b>PNA</b>	Pielonefritis aguda
<b>RIVUR</b>	<i>Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux</i>
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RVU</b>	Reflujo vésico-ureteral
<b>Rx</b>	Radiografía simple
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colonias
<b>UIV</b>	Urografía intravenosa
<b>Uro-RM</b>	Uro-Resonancia Magnética

# 1. RESUMEN







## **INTRODUCCIÓN**

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en los niños y es motivo de asistencia habitual tanto en Atención Primaria como en las urgencias hospitalarias.

Las guías clínicas más recientes, proponen protocolos diagnósticos menos agresivos, tratando de evitar, en la medida de lo posible, pruebas invasivas como la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) y la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA), que exponen a los niños a radiación ionizante y generan preocupación familiar y un gasto sanitario excesivo e innecesario en muchos casos.

El objetivo principal de este trabajo es identificar factores de riesgo en relación con los antecedentes, la clínica, los datos analíticos y las ecografías realizadas durante la fase aguda de una ITU, que se relacionen con la aparición posterior de cicatrices renales, de tal forma que podamos seleccionar a los niños que requieren la realización de pruebas complementarias y un seguimiento más estrecho.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes mayores de 15 días y menores de 15 años ingresados por ITU en el Hospital Universitario de San Juan entre enero de 2003 y diciembre de 2015.

Como criterios de inclusión en el estudio se establecieron los siguientes:

1. Ingreso durante el periodo de estudio por ITU, definida como la presencia de todos los siguientes: leucocituria y/o nitraturia, urocultivo positivo obtenido mediante muestra limpia (micción espontánea en niños continentales, sondaje vesical o punción suprapúbica en niños incontinentes) y clínica sugestiva de pielonefritis aguda.
2. Tener realizada una gammagrafía renal DMSA, al menos 6 meses tras el episodio de ITU.

Como criterios de exclusión: muestras de orina recogidas mediante colector urinario, urocultivo negativo o sugestivo de contaminación, niños menores de 15 de vida y mayores o iguales de 15 años, niños con ITU febriles previas (con o sin ingreso hospitalario), pacientes con lesiones renales gammagráficas ya conocidas y la no disponibilidad de gammagrafía renal en fase diferida.

De los pacientes incluidos se recogieron datos relativos a su ingreso, tanto clínicos (edad, antecedentes, días e intensidad de la fiebre, antibióticos utilizados), analíticos (leucocitaria, nitraturia, leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva, germen aislado en el urocultivo) y los resultados de la ecografía renal, la CUMS y la gammagrafía realizada en fase diferida, que determina la presencia de cicatrices renales.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 139 pacientes, 59% mujeres, con una mediana de edad de 6,5 meses. La gran mayoría de las ITU fueron debidas a *Escherichia coli* (88,5%), que fue productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 2,4% de los casos.

La ecografía detectó algún tipo de alteración en el 41% de los niños. En 100 pacientes se indicó CUMS, detectándose reflujo vésico-ureteral (RVU) en el 26% de ellos (11% grados I y II; 15% grados III-V). De los niños con RVU de alto grado, el 20% presentó ecografías normales en su ingreso.

La gammagrafía se realizó siempre más allá de los 6 meses tras la ITU, con una mediana de 8 meses. El 22,3% de los niños presentó cicatrices renales, aunque solo un 7,2% asoció una alteración en la función renal relativa (FRR) >10%.

En el análisis bivariante encontramos asociación estadística con la edad (a mayor edad mayor riesgo), la presencia de antecedentes personales, el aumento en el porcentaje de neutrófilos y la PCR, la ITU por germen distinto a *Escherichia coli* y la presencia de RVU.

También se realizó el análisis multivariante con el fin de eliminar posibles factores de confusión. Obtuvieron significación la presencia de antecedentes personales, la elevación en el porcentaje de neutrófilos y la presencia de RVU.

## **CONCLUSIONES**

En el 22,3% de los niños incluidos en el estudio se identificaron cicatrices renales en fase diferida. Sin embargo, fueron pocos los niños que asociaron a estas lesiones una alteración significativa en la FRR.

En nuestro estudio la aparición de estas lesiones se asoció con factores clínicos (edad y antecedentes personales), analíticos (PCR y porcentaje de neutrófilos) y anatómicos (RVU).

Dado que aún existen muchas dudas acerca del significado pronóstico de estas lesiones, y que tanto la CUMS como la gammagrafía exponen al niño a radiación ionizante y procedimientos dolorosos (sondaje o venopunción), con los hallazgos de este estudio podemos confirmar que las lesiones renales parenquimatosas graves son poco frecuentes y que su aparición depende de múltiples factores, por lo que parece prudente individualizar cada caso antes de solicitar estas pruebas diagnósticas.





## 2. INTRODUCCIÓN



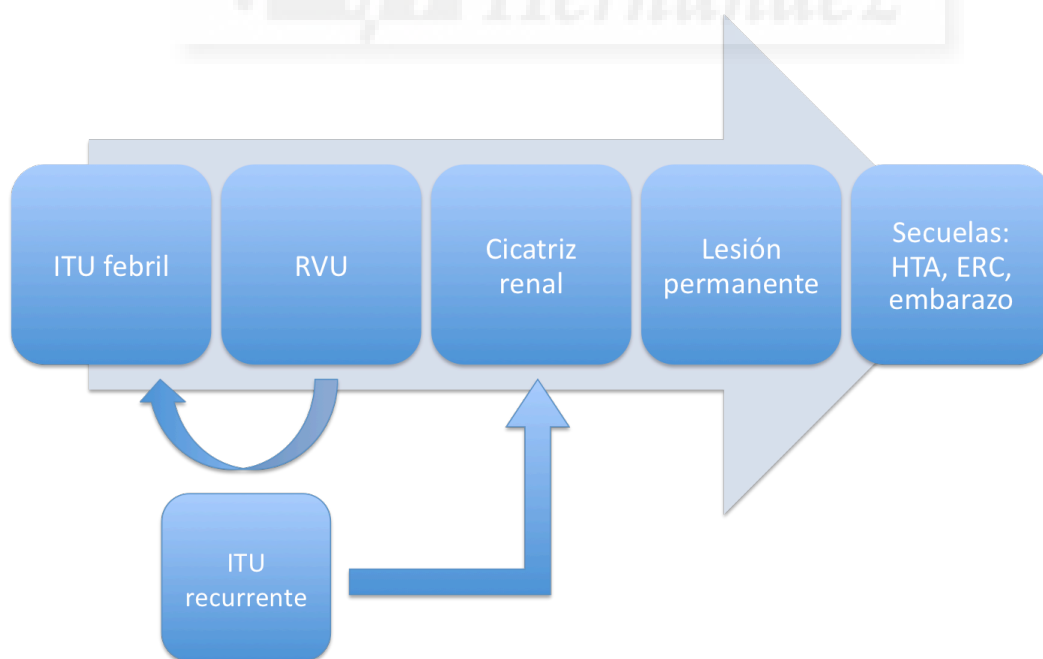


## 2.1. SITUACIÓN ACTUAL

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en los niños y es motivo de consulta habitual tanto en los centros de Atención Primaria como en las urgencias hospitalarias.

A diferencia de otras infecciones bacterianas, como la neumonía, la otitis media o la osteomielitis, cuando nos enfrentamos a un niño con ITU, genera mayor preocupación y debate las consecuencias a largo plazo que el propio tratamiento de la infección aguda, y prueba de ello son las numerosas publicaciones en torno a este tema (Shah, 2005; Montini, 2011; White, 2011; Ammenti, 2012; Buonsenso, 2012; Cavagnaro, 2012; Koyle, 2012; Williams, 2012; Kari, 2013; Paintsil, 2013; Hewitt, 2014; Robinson, 2014; Copp, 2015; Jackson, 2015; Keren 2015; Goel, 2016; Morello, 2016; Riccabona, 2016).

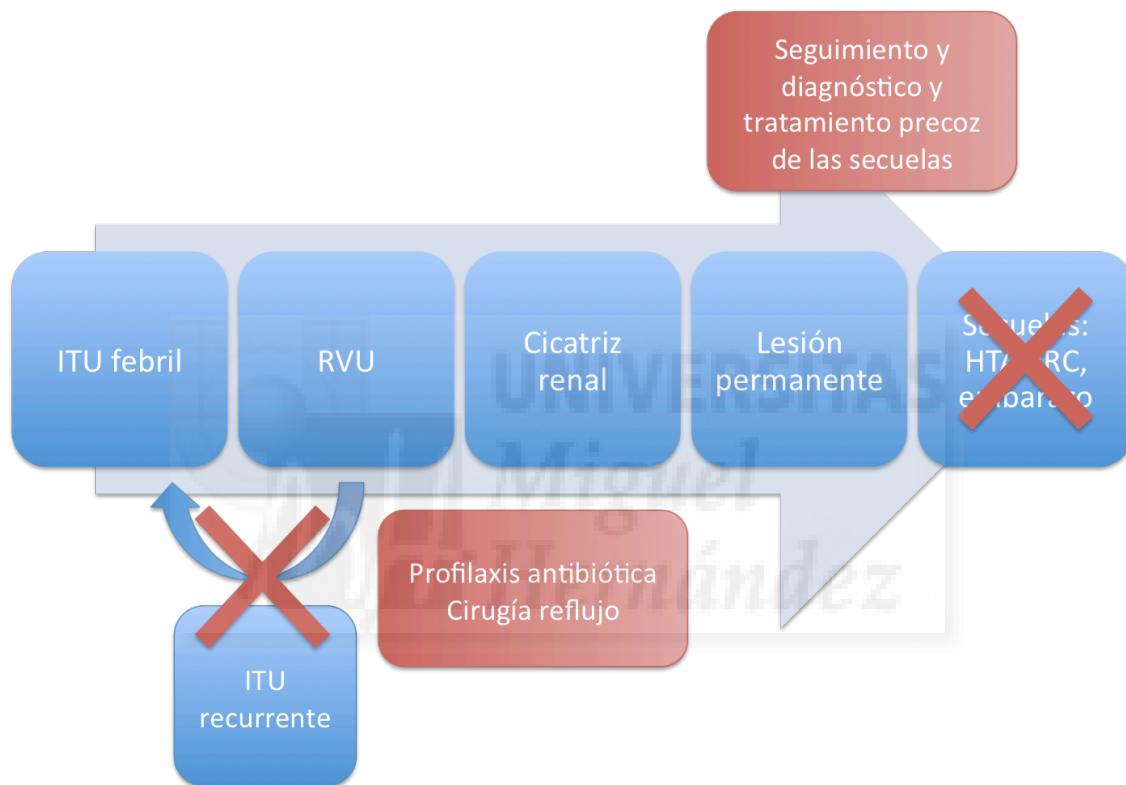
La ITU, el reflujo vésico-ureteral (RVU) y la cicatrización renal, han sido conceptos íntimamente relacionados en una espiral diagnóstico-terapéutica que ha derivado en la realización de infinidad de pruebas de imagen a los niños tras una primera ITU, con el fin de detectar de forma precoz tanto el RVU como las cicatrices renales (Figura 1).



**Figura 1.** Evolución tras una primera ITU. Pensamiento “clásico”. Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; RVU: reflujo vésico-ureteral; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica.

Estos protocolos diagnósticos tan agresivos tenían por objetivos (Figura 2):

- El diagnóstico precoz del RVU y su tratamiento, bien con profilaxis antibiótica o bien con tratamiento quirúrgico, lo que en teoría disminuiría la posibilidad de nuevas ITU y se reduciría la posibilidad de lesiones renales permanentes.
- El seguimiento de estos niños con cicatrices renales para detectar y tratar de forma precoz posibles secuelas a largo plazo, como hipertensión arterial (HTA), complicaciones durante el embarazo y enfermedad renal crónica (ERC).



**Figura 2.** Objetivos de los protocolos basados en la detección del RVU y las lesiones cicatriciales.

De esta forma, en los años 90, tanto la guía americana (AAP, 1999) como la británica (NICE, 1991), recomendaban que en todos los niños con un primer episodio de ITU febril se realizaran pruebas diagnósticas para descartar RVU, ya que se estimaba que su gravedad se relacionaba con el desarrollo de cicatrices renales permanentes. Además, se estableció que estas cicatrices podían causar secuelas importantes en la edad adulta, llegando incluso a la enfermedad renal terminal (Kari, 2013).

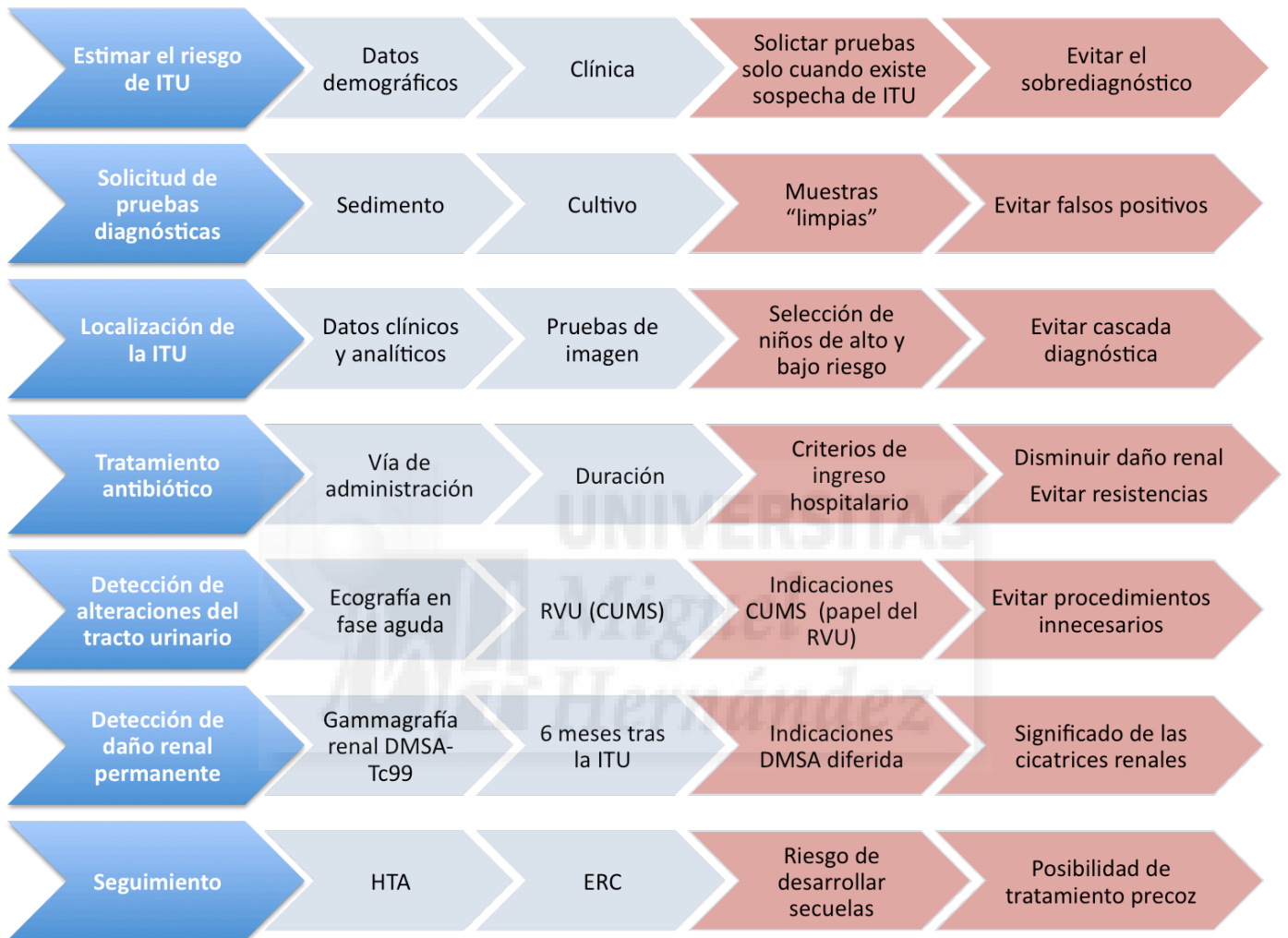


Sin embargo, este panorama centrado en la detección del RVU (“reflujo-céntrico”) se ha visto modificado en los últimos años en los que todos estos conceptos, integrados en el saber médico y que se creían incontestables, se han visto cuestionados:

- ¿Los niños con ITU tienen más RVU que la población general?
- ¿El RVU conlleva mayor riesgo de presentar una cicatriz renal? y cuando el RVU está asociado a una ITU, ¿este riesgo es aún mayor?
- El tratamiento del RVU, ya sea con profilaxis antibiótica o con cirugía, ¿modifica el pronóstico de estos niños? ¿disminuye la posibilidad de ITU recurrente y de cicatrización renal?
- Las lesiones parenquimatosas que se detectan tras un primer episodio de ITU, ¿son debidas a la ITU o ya existían previamente? ¿podrían ser debidas a alteraciones prenatales como el RVU y ser independientes de la ITU?
- Las lesiones renales detectadas en fase diferida, ¿son siempre permanentes? ¿cuánto tiempo debe pasar tras una ITU para que esto sea así?
- ¿Cuál es el riesgo real a largo plazo de los niños con cicatrices renales? ¿cuántos desarrollarán HTA o ERC?
- ¿Depende el pronóstico del tipo de lesión renal? ¿lo modifica el hecho de ser uni o bilateral? ¿qué tenga o no tenga alteración en la función renal relativa (FRR)? ¿qué la lesión sea primaria (congénita) o adquirida (postinfecciosa)?

La comunidad científica ha tratado de resolver estas preguntas y de este modo disminuir las exigencias de estos protocolos centrados en el diagnóstico del RVU, que en estos últimos años ha magnificado el diagnóstico y el tratamiento de los niños con ITU. Son las mismas guías americanas y británicas las que en la última década están liderando un cambio en su manejo, con la publicación de nuevas recomendaciones basadas en una revisión de la literatura reciente y de la evidencia disponible.

Tomando como referencia el modelo de actuación por pasos de las guías americanas (Finnell, 2011), trataremos de abordar la problemática existente alrededor del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con ITU, y que justifica la realización de este trabajo (Figura 3).



**Figura 3.** Modelo de actuación por pasos ante a una ITU. Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; RVU: reflujo vésico-ureteral; CUMS: cistouretrografía miccional seriada; DMSA: ácido dimercapto-succínico; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica.

## **2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA**

La incidencia y prevalencia exactas de la ITU en la infancia son difíciles de conocer por diferentes factores: puede pasar desapercibida ya que los síntomas suelen ser inespecíficos (sobre todo en lactantes), existe gran dificultad para obtener una muestra de orina adecuada que confirme el diagnóstico, y además la frecuencia con la que se prescriben los antibióticos en niños con fiebre (de forma más o menos acertada) puede dar lugar a un tratamiento coincidente con una ITU no diagnosticada y que ésta se resuelva y pase desapercibida (Espinosa, 2006).

Por otro lado, resulta difícil homogeneizar conceptos a la hora de hablar de ITU, y por tanto los datos de prevalencia e incidencia pueden resultar confusos y difíciles de comparar si no utilizamos los mismos términos: ITU febril, ITU sintomática, ITU de alto y bajo riesgo, bacteriuria asintomática, pielonefritis aguda (PNA), cistitis aguda, etc.

Por todo ello, a pesar de las numerosas publicaciones sobre ITU en pediatría, muy pocas tratan sobre su epidemiología. La mayoría de los estudios sí que coinciden en resaltar la importancia en su aparición de la edad del niño, el sexo y la existencia o no de circuncisión cuando se trata de un varón (Shaikh, 2007; O'Brien, 2013; Hanna-Wakim, 2015; Ladomenou, 2015).

En un reciente estudio realizado en Grecia con una población de más de 1000 niños, se calculó una incidencia anual del 1-3% en los primeros años de vida, con lo que aproximadamente un 10% de los niños de 6 años pasarán una ITU en algún momento de su vida (Ladomenou, 2015).

En el mayor meta-análisis publicado hasta la fecha, aproximadamente el 7% de los niños con fiebre sin foco menores de 24 meses, y el 8% de los niños de 2 a 19 años con síntomas urinarios, presentaron una ITU, predominando en las niñas en todas las edades excepto los 3 primeros meses de vida (8.7% en niños frente a 7.5% en niñas), con una amplia diferencia en este tramo de edad entre los circuncidados (2.4%) y los no circuncidados (20.1%) (Shaikh, 2008).

### **2.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN URINARIA**

Su diagnóstico se fundamenta en dos pilares, ambos imprescindibles y no carentes de controversia: el crecimiento bacteriano en el cultivo de una muestra de orina recogida de forma estéril, y además, la existencia de clínica compatible.

Es bien conocido que la ITU en el lactante presenta una clínica inespecífica, y por tanto, casi cualquier signo o síntoma puede ser el primer indicador de una ITU. Por este motivo, durante los primeros meses de vida, cualquier estancamiento ponderal, episodio de vómitos o un llanto de origen desconocido o superior a lo que se considera normal, conlleva a que el médico realice un despistaje de ITU mediante el análisis de muestras urinarias recogidas con bolsas colectoras.

Este procedimiento, habitual en Atención Primaria y en los Servicios de Urgencias de Pediatría, acarrea:

1. Si no hay una posterior confirmación mediante una muestra recogida en condiciones de esterilidad, el tratamiento incorrecto de niños con muestras contaminadas.
2. Si se confirma el crecimiento bacteriano en la muestra de orina, pero no existía una clínica realmente compatible, el tratamiento incorrecto de bacteriurias asintomáticas.

De un modo u otro, estos diagnósticos incorrectos pueden derivar en tratamientos antibióticos frecuentes e innecesarios, preocupaciones innecesarias y pruebas complementarias no indicadas que suponen en muchas ocasiones el uso de radiaciones ionizantes en el niño.

Por tanto, para mejorar el diagnóstico de la ITU en el niño se debe:

1. Seleccionar minuciosamente los niños a los que solicitar muestras de orina para el despistaje de ITU (solo en aquellos con sospecha clínica veraz).
2. Recoger de forma adecuada las muestras de orina.
3. Limitar la solicitud de urocultivos de control en niños asintomáticos, sobre todo tras el tratamiento de una ITU.

### **2.3.1. Indicaciones de recogida de muestra de orina**

Para que exista una ITU, además del crecimiento bacteriano en orina en número significativo, debe existir leucocituria y sintomatología acompañante compatible. Si el urocultivo es positivo pero no existe clínica, nos encontramos ante una bacteriuria asintomática, que en el niño sano no precisa tratamiento (Écija, 2006; Alarcón, 2012). La forma de presentación depende de la edad del niño, el control de esfínteres y la localización de la ITU.

Por tanto, el diagnóstico de ITU debe ser considerado siempre en base a la edad y sexo del niño y a criterios clínicos, y solo debería realizarse el despistaje diagnóstico en aquellos niños con sospecha clínica real de ITU. A este respecto, Shaikh y colaboradores, realizaron un estudio en el que determinaron factores de riesgo clínicos que hacían probable el diagnóstico de ITU, con lo que elaboraron diferentes algoritmos de probabilidades según el sexo y la edad del niño (Shaikh, 2007), concluyendo que, aunque ningún signo o síntoma por si solo es diagnóstico de ITU, la presencia de fiebre  $>40^{\circ}\text{C}$ , la historia de ITU previas, el no estar circuncidado, el dolor abdominal, el dolor lumbar y el síndrome miccional (disuria, poliuria y polaquiuria), son los factores de mayor riesgo. En otro estudio, la fiebre elevada ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) fue considerada el mayor determinante clínico de afectación parenquimatosa (AAP, 1999).

En la misma línea, otros trabajos demuestran que los lactantes  $<12$  meses, con fiebre  $>39^{\circ}\text{C}$ , de más de 48 horas de evolución y sin foco aparente, probablemente tendrán una ITU, mientras que cuando solo existe uno de estos factores, la posibilidad de ITU es  $<1\%$  (Shaw, 1998; Gorelick, 2003). Por otro lado, es muy infrecuente que un niño varón sin uropatía, en ausencia de manipulación del tracto urinario, tenga un primer episodio de ITU más allá de los 3 años.

Por tanto, si bien es verdad que la clínica de la ITU es variada e inespecífica, deberíamos comenzar a enterrar la idea de que “cualquier cosa” en el lactante puede ser una ITU, ya que esto puede generar diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios.

### **2.3.2. Recogida de las muestras de orina**

La recogida de una muestra de orina de forma estéril es uno de los mayores inconvenientes para el correcto diagnóstico de la ITU en pediatría, principalmente por la obvia dificultad de recoger una muestra limpia en los niños no continentales.

Existen diferentes métodos de recogida de orina (Whiting, 2006):

- Mitad de chorro miccional: en niños continentales, tras lavar bien los genitales externos y el prepucio con agua y jabón (no deben utilizarse antisépticos), durante una micción voluntaria, se desecha la primera parte y se recoge la orina en un contenedor estéril.
- Estimulación vesical: novedosa técnica utilizada para recoger muestras por micción espontánea en niños no continentales menores de 3 meses, con una alta tasa de éxito y tiempos de recogida menores que con otras técnicas, evitando así procedimientos invasivos (Herreros, 2013; Labrosse, 2016).
- Punción suprapúbica: se limpia la piel con un antiséptico y se procede a la punción de la vejiga mediante jeringa y aguja estéril. Su realización guiada por ecografía ha aumentado significativamente las posibilidades de éxito de la técnica, con mínimas complicaciones (Bozicnik, 2013).
- Sondaje vesical: técnica de elección en la mayoría de los niños no continentales. Se debe tener en cuenta que en lactantes varones no circuncidados presenta dificultades y riesgo de contaminación de la muestra, e incluso, riesgo de provocar una ITU.
- Bolsa colectora: se coloca tras lavado de la zona perineal con agua y jabón. Debe cambiarse cada 20-30 minutos, retirarse inmediatamente después de haber orinado y, sin manipular, introducirla en un bote estéril para su procesamiento en el laboratorio.
- “Newcastle nappy pads”: método de recogida mediante el uso de una compresa estéril en el pañal del lactante. Poco conocido y utilizado en España, pero con cierta relevancia en países anglosajones (por encima de las bolsas colectoras), contando con la aprobación de la guía NICE (NICE, 2007; Hay, 2016).

La recogida mediante colectores urinarios es sencilla y no invasiva, por lo que continúa siendo el método de diagnóstico preferido en atención primaria, superando ampliamente el 50% de las recogidas según una reciente encuesta a nivel europeo (Hadjipanayis, 2015). Su sensibilidad es elevada (95%), sin embargo presenta una tasa de falsos positivos que puede llegar al 75% (Al-Orifi, 2000; Coop, 2015), por lo que los resultados negativos pueden ser fiables, pero los resultados positivos siempre generan dudas y, aunque algunas guías (NICE, 2007; Ammenti, 2012) contemplan su utilidad en caso de no disponer de una muestra limpia, otras guías (Guía Española ITU, 2011; AAP, 2016) y muchos autores (Coop, 2015; Ochoa, 2016), no aceptan este método como suficiente para el diagnóstico de ITU, aunque el recuento de colonias sea significativo ( $>10^5$  UFC de un solo germen), por lo que recomiendan siempre que la confirmación de una ITU en niños no continentes se realice mediante micción espontánea, sondaje vesical o punción suprapúbica.

### **2.3.3. Limitación de los urocultivos de control**

Otro de los procedimientos clásicos referentes a la ITU en el niño, y que puede generar tratamientos innecesarios, es la repetición de los urocultivos tras completar el tratamiento antibiótico, con el objetivo de confirmar la erradicación de la infección.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, dada la alta tasa de falsos positivos que presentan las muestras recogidas mediante bolsa colectora (método más utilizado para estos urocultivos de control) y la evidencia actual que indica que no debe tratarse la bacteriuria asintomática, si la evolución clínica es favorable, no se recomienda la realización de urocultivos y/o análisis bioquímicos de orina ni durante, ni tras la finalización del tratamiento antibiótico (Oreskovic, 2006; Guía Española ITU, 2011; Lee, 2015).

Tampoco se recomienda esta práctica en niños asintomáticos que presenten anomalías funcionales o estructurales, como puede ser el RVU (Guía Española ITU, 2011).

## 2.4. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA

Las ITU adquiridas pasado el periodo neonatal suelen ser resultado de la contaminación del tracto urinario por microorganismos que habitan en el periné, sobre todo en el caso de las niñas, o del prepucio en varones no circuncidados. El microorganismo implicado más frecuente, en torno al 80% de los aislamientos (Edlin, 2013, Alberici, 2015), es *Escherichia coli* (*E. coli*), aunque tanto en varones como en niños pequeños (primer año de vida), se pueden encontrar otros microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp* y *Pseudomonas spp* (Edlin, 2013; Alberici, 2015; Simões, 2015).

Por otro lado, se viven momentos de profunda preocupación por el incremento de resistencias bacterianas a los antibióticos, sobre todo a los betalactámicos, en parte provocadas por el mal uso de estos fármacos (Hsu, 2014). La ITU no es una excepción y diversos estudios nos alertan del incremento de estos gérmenes resistentes en los urocultivos, fundamentalmente gram negativos (*E. coli* y *Klebsiella*) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (Edlin, 2013; Fan, 2014; Alberici, 2015; Hanna-Wakim, 2015; Bryce, 2016).

La aparición de estos gérmenes resistentes y otros gérmenes atípicos diferentes de *E. coli*, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp* o *Enterobacter spp*, se ha asociado en algunos estudios al uso de profilaxis antibiótica, a la presencia de RVU o a la ITU recurrente (Hanna-Wakim, 2015), por lo que en la mayoría de las guías clínicas la presencia de estos gérmenes es un factor a tener en cuenta a la hora de solicitar pruebas complementarias (NICE, 2007; Guía Española ITU, 2011).



## 2.5. DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Cuando la ITU afecta al parénquima renal se denomina pielonefritis aguda (PNA), infecciones bacterianas potencialmente graves si no se instaura un tratamiento antibiótico adecuado, y que son capaces de provocar secuelas funcionales permanentes (Espinosa, 2006).

El único diagnóstico de certeza de estas infecciones lo aportan los métodos directos como la biopsia renal, que por su agresividad es de escasa utilidad clínica. En la práctica habitual, cuando nos encontramos ante una ITU, el diagnóstico de localización (alta o baja) se basa en la presencia de clínica sistémica y la elevación analítica de reactantes de fase aguda. En los últimos años se han propuesto diferentes métodos indirectos de diagnóstico de PNA (Espinosa, 2006):

- Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ .
- Leucocitosis  $>10.000/\text{mm}^3$ .
- Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular  $>35 \text{ mm}/1^{\text{a}}$  hora, proteína C reactiva (PCR)  $>20 \text{ mg}/\text{L}$  y procalcitonina (PCT)  $>1 \text{ ng}/\text{mL}$ .
- Osmolaridad urinaria  $<800 \text{ mOsm}/\text{L}$  tras un test de concentración.
- Presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento urinario.
- Aumento de la isoenzima-5 de la LDH y la N-acetil- $\beta$ -glucoronidasa en orina.
- Aumento de  $\beta$ -2-microglobulina y  $\alpha$ -1-microglobulina en orina de 24 horas.
- Anticuerpos frente a la proteína de Tamm-Horsfall.
- Tipificación de las bacterias que causan la ITU (O1:K1:K7 del *E. coli*).
- Detección de fimbrias del *E. coli*.

Muchos de estos marcadores no están disponibles en la práctica habitual, así que cuando los datos clínicos y analíticos no son suficientes para el diagnóstico, es necesario recurrir a pruebas de imagen, fundamentalmente la ecografía y la gammagrafía. Para la selección de la prueba idónea debe tenerse en cuenta su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, la emisión de radiación o la necesidad de sedación (Tablas 1, 2 y 3).

**Tabla 1.** Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de PNA de las diferentes pruebas de imagen (frente a la biopsia)

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Gammagrafía	92.1	93.8
TC	86.8	87.5
RMN	89.5	87.5
Ecografía	74.3	56.7

*Nota:* tomada de Majd, 2001.

**Tabla 2.** Dosis efectivas de las distintas pruebas de imagen y su número equivalente en radiografías de tórax

Procedimiento	Dosis efectiva característica (mSv)	Número equivalente Rx de tórax	Periodo equivalente de radiación natural de fondo
Rx tórax	0,02	1	3 días
Rx abdomen	1,0	50	6 meses
CUMS <sup>1</sup>	0,9 (niñas)-1,5 (niños)	45-75	5-8 meses
UIV	2,5	125	14 meses
TC abdomen	10,0	500	4,5 años
TC abdomen y pelvis	14,0	700	5,8 años
DMSA	1,0	50	6 meses
RM abdomen	0	0	0
Ecografía	0	0	0

<sup>1</sup>La cantidad de radiación depende de la experiencia del que practica la técnica. De forma ideal, debe realizarse prácticamente sin escopia.

mSV: miliSievert; Rx: radiografía; CUMS: cisto-uretrografía miccional seriada; UIV: urografía intravenosa; TC: tomografía computerizada; DMSA: gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio; RM: resonancia magnética.

*Nota:* tomada de la European Commission, 2000, y modificada según Perisinakis, 2006 y Rees, 2012.

**Tabla 3.** Ventajas e inconvenientes de las diferentes pruebas de imagen disponibles en uro-nefrología pediátrica (continúa en página siguiente)

PRUEBA DE IMAGEN	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Rx abdomen	Accesible Detecta nefro y urolitiasis	Radiación ionizante Información limitada
Ecografía	No radiación No sedación Accesible Coste reducido Valoración de tamaño y forma renal, parénquima, dilataciones del tracto urinario, anatomía de la vejiga, nefro y urolitiasis, y todo ello en tiempo real Posibilidad de doppler para detectar trombosis, estenosis arterial, etc, y valorar vascularización intrarrenal (tumores, abscesos, nefritis...) EC para valoración de RVU	Observador dependiente Menor validez en la detección de cicatrices renales No aporta información directa de función renal Sondaje en la ecocistografía Poca experiencia aún con la EC (técnica disponible en pocos centros)
CUMS	Anatomía de uretra y vejiga Detección de RVU Graduación del RVU (I-V)	Radiación ionizante (disminución significativa en los últimos años) Sondaje y riesgo de ITU (precisa de profilaxis antibiótica)
Gammagrafía DMSA-99mTc	Detección de cicatrices renales Detección de riñones ectópicos Información sobre función renal relativa Menor radiación que otras pruebas	No muestra el sistema colector Difícil diferenciar entre cambios agudos/transitorios y cicatrices permanentes Difícil diferenciar lesiones congénitas/displásicas y lesiones adquiridas cicatriciales Disponibilidad limitada Requiere vía intravenosa
Renograma DTPA o MAG3-99mTc	Valoración de procesos obstructivos Información sobre la función renal relativa Menor radiación que otras pruebas	Disponibilidad limitada Requiere vía intravenosa

CID	<p>Valoración del RVU (empleada sobre todo para el seguimiento)</p> <p>Menor radiación que CUMS</p>	<p>Mayor radiación que EC</p> <p>No datos anatómicos</p> <p>Difícil graduación del RVU</p> <p>Sondaje y riesgo de ITU</p>
UIV	<p>Accesible</p> <p>Detalles anatómicos</p> <p>Valoración de procesos obstructivos</p>	<p>Radiación ionizante</p> <p>Reacción alérgica del contraste</p> <p>Requiere vía intravenosa</p>
TC	<p>Accesible</p> <p>Alta resolución espacial: reconstrucciones multiplanares y volumétricas (valoración de malformaciones, masas, etc)</p> <p>Detección de nefrolitiasis</p> <p>Angio-TC: valoración de la vascularización renal</p>	<p>Radiación ionizante</p> <p>Artefactos</p> <p>Contrastes yodados en ocasiones</p> <p>Sedación en algunas ocasiones</p>
RM	<p>No radiación</p> <p>Detalles anatómicos (con menor resolución espacial que el TC)</p> <p>Uro-RM con contraste: aporta información sobre función y drenaje urinario</p> <p>Angio-RM: valoración vascular</p>	<p>Sedación en muchas ocasiones</p> <p>Los contrastes con gadolinio no están autorizados en niños &lt;2 años</p> <p>Disponibilidad limitada (aunque cada vez es mayor)</p>

Rx: radiografía; EC: ecocistografía; CUMS: cisto-uretrografía miccional seriada; DMSA-99mTc: ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio; DTPA: ácido dietil-triamino-pentacético; MAG3: mercapto-acetil-triglicina; CID: cistografía isotópica directa; UIV: urografía intravenosa; TC: tomografía computerizada; RM: resonancia magnética.

### 2.5.1. Ecografía renal

La ecografía es una exploración que proporciona información instantánea sobre el tamaño, morfología y ecogenicidad de los riñones. Es una prueba técnico-dependiente, accesible en la mayoría de hospitales, no invasiva y que no emite radiaciones ionizantes, y es capaz de detectar signos indirectos de inflamación del parénquima renal así como alteraciones anatómicas congénitas no detectadas en las ecografías prenatales.

Según “The American College of Radiology Appropriateness Criteria” la ecografía es la prueba de imagen más apropiada para la valoración del daño renal agudo, tanto en niños como en adultos (Faubel, 2014). Cambios en la ecogenicidad o el tamaño renal, pueden orientar el diagnóstico en estos pacientes. La longitud del riñón es el parámetro más útil para la medición ecográfica del tamaño renal porque es fácil de obtener y está mínimamente alterada por la variabilidad interobservador (Geelhoed, 2009), considerándose significativos cambios mayores a 2 desviaciones estándar por encima o por debajo de la longitud esperada para la edad (Han, 1985; Chen, 2002; Schmidt, 2004; Kadioglu, 2010). Además, la aplicación de doppler color puede mostrar un flujo de sangre aumentado en los focos de nefritis. En la fase aguda de la infección, la ecografía también resulta útil en la detección de complicaciones como la nefronía lobar o los abscesos.

Existen dudas acerca de la necesidad de realizarla en todos los niños tras un primer episodio de ITU (Durá, 1997), sin embargo, su inocuidad y disponibilidad en prácticamente todos los centros, hace que en la práctica no exista controversia sobre su realización en la fase aguda, si bien, en los casos no complicados, no es urgente y puede demorarse días o incluso semanas (Muscat, 2014).

### **2.5.2. Gammagrafía renal**

El ácido dimercaptosuccínico (DMSA) es una sustancia que es eliminada de la sangre por la circulación pericapilar a través de las células tubulares renales. En la gammagrafía con DMSA marcado con tecnecio las PNA se detectan por defectos de captación, producidos por fenómenos de isquemia en las áreas de inflamación aguda. Es una técnica que ofrece mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía (Majd, 2001; Ataei, 2005) pero que emite radiación, requiere una vía endovenosa y no está disponible en todos los centros sanitarios.

Conocer la prevalencia de alteraciones en el DMSA tras una ITU, tanto en fase aguda como diferida, es complicado, ya que depende de los criterios de inclusión de cada uno de los estudios (concepto de ITU, edad, prevalencia de RVU, momento de realización del DMSA, etc.). En una revisión sistemática de más de 30 artículos realizada en 2010 (Shaikh, 2010), cifran en un 57% (IC 50-64) los cambios en fase aguda, y en un 15% (IC 11-18) las alteraciones en fase diferida.

## **2.6. TRATAMIENTO DE LA PIELONEFRITIS AGUDA**

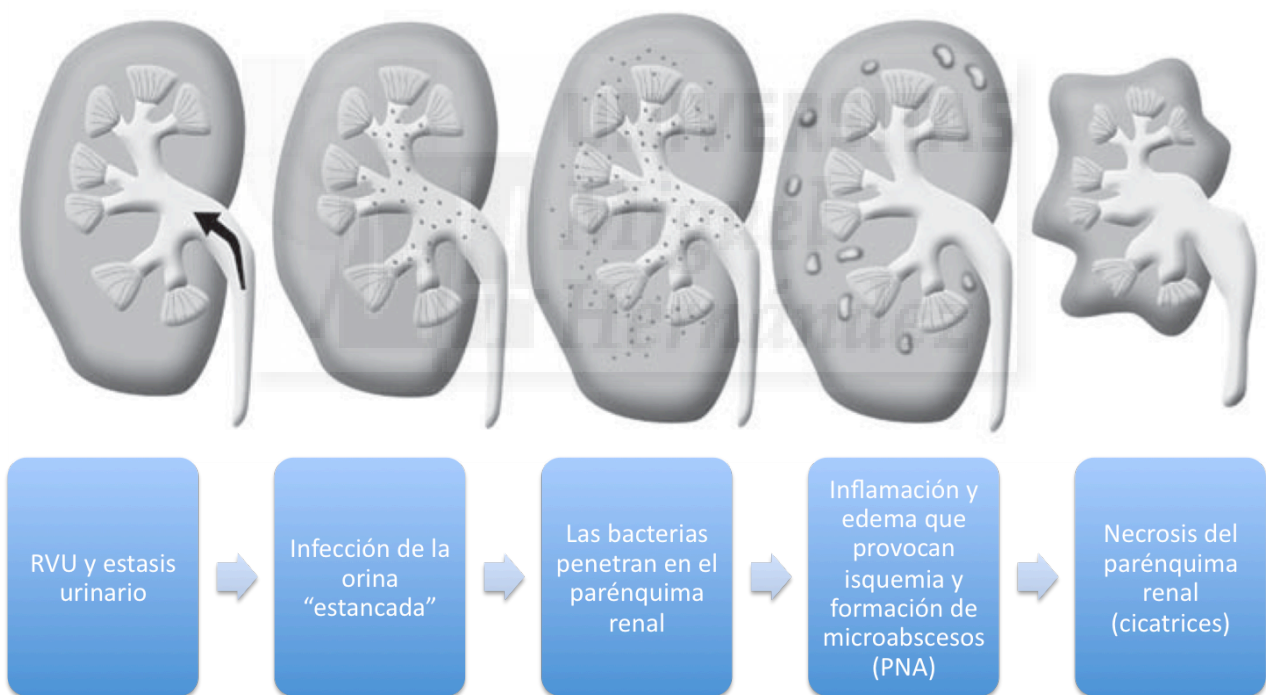
La mayoría de los niños con ITU no complicada pueden ser tratados con antibiótico oral en domicilio durante 7-10 días, recomendándose la antibioterapia intravenosa en lactantes menores de 3 meses, deshidratación o afectación del estado general, vómitos, no respuesta al antibiótico oral, inmunodeprimidos y niños con malformaciones conocidas del sistema urinario (Guía Española ITU, 2011). Incluso, existen estudios de no inferioridad, del tratamiento oral frente al parenteral, en niños menores de 3 meses (Montini, 2007).

Son infecciones que suelen responder bien a la antibioterapia, incluso en casos de bacteriemia, siendo infrecuentes las complicaciones en la fase aguda (Hansson, 2004; Schnadower, 2010). Sin embargo, se sabe que algunos niños de forma diferida pueden presentar lesiones renales parenquimatosas (cicatrices) que según estudios clásicos pueden llegar a provocar un deterioro en la función del riñón con un riesgo futuro de HTA, proteinuria, hipostenuria, complicaciones durante el embarazo o incluso insuficiencia renal (Steele, 1963; Pistor, 1985).

Estos estudios asumían que el daño renal era debido únicamente a las ITU, sin tener en cuenta la posibilidad de que esas alteraciones estuvieran presentes previamente y fueran debidas a malformaciones congénitas no diagnosticadas. Los avances en las últimas décadas en la ecografía prenatal y en la atención médica pediátrica, con tratamientos más precoces, pruebas diagnósticas más avanzadas y seguimientos más estrechos, probablemente hayan modificado este escenario; sin embargo no existen estudios prospectivos recientes que analicen el valor pronóstico de los defectos gammagráficos encontrados en niños tras una ITU.

## 2.7. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES RENALES

Las ITU generalmente están causadas por bacterias que alcanzan el tracto urinario vía ascendente, de forma más frecuente que por vía hematógica. La retención urinaria en el sistema colector presente en las alteraciones anatómicas obstructivas (válvulas de uretra posterior, estenosis de la unión pieloureteral, etc.) y en el RVU, predisponen a la progresión de la infección hasta la pelvis renal. Es entonces cuando las bacterias penetran en el parénquima renal, provocando inflamación y edema, lo que favorece la vasoconstricción de la microvasculatura, con isquemia, formación de microabscesos y necrosis. Si el tejido renal es incapaz de recuperarse de este daño, se formará una cicatriz renal permanente con pérdida de masa y función renal (Figura 4).



**Figura 4.** Fisiopatología de la pielonefritis aguda y la formación de cicatrices renales. Adaptada de Lim R, 2009.

Sin embargo, estas lesiones crónicas, capaces de representar una amenaza para la función renal no aparecen en todos los niños con ITU, por lo que resulta necesario conocer factores de riesgo que nos ayuden a seleccionar a aquellos pacientes que requieren un seguimiento a medio y largo plazo y la realización de pruebas complementarias.

Hasta hace escasos años se pensaba que el RVU era el factor más importante asociado a este daño renal crónico, por lo que los algoritmos de seguimiento se basaban en pruebas complementarias destinadas a su diagnóstico precoz y tratamiento, tanto médico (profilaxis antibiótica) como quirúrgico (abierto o endoscópico).

Se ha publicado que un paciente con DMSA normal en el episodio agudo nunca desarrollará una cicatriz renal, incluso en presencia de RVU, mientras que un DMSA patológico en la fase aguda detecta a todos los niños con RVU potencialmente dañino (Ajdinovic, 2006; Herz, 2010). Por tanto, el DMSA en esta fase aguda, identificaría a los niños con alto riesgo de desarrollar cicatrices renales, y es la premisa esgrimida por los impulsores de la secuencia diagnóstica “Top-down”, que consiste en realizar a todos los niños con ITU un DMSA en la fase aguda, solicitando en aquellos con resultado patológico, CUMS y DMSA diferida.

### **2.7.1. Diagnóstico de las cicatrices renales**

La gammagrafía renal DMSA es el *gold standard* en el diagnóstico de lesiones cicatriciales permanentes en la fase diferida de la infección, que aparecen en forma de defecto en el contorno renal con reducción en la captación del radiofármaco. Es una técnica con buena reproducibilidad inter e intraobservador, siempre que el examen se realice de forma adecuada (Ladrón de Guevara, 2001). Sin embargo no aporta información directa sobre la presencia de RVU.

En las imágenes obtenidas por ecografía renal, no están establecidos los criterios de cicatriz renal, aunque generalmente se identifica como un área de adelgazamiento de la cortical, asociada o no a depresión del contorno renal, acompañado generalmente de la disminución del tamaño y crecimiento del riñón afecto y una hipertrofia compensadora del riñón contralateral (Chung, 2017).



En los últimos años, la uro-RM (MRU) está emergiendo como técnica de imagen para el diagnóstico de patologías nefro-urológicas, entre ellas, las cicatrices renales. El estudio de Cerwinka y colaboradores (Cerwinka, 2014) compara la MRU con el DMSA en el diagnóstico de lesiones del parénquima renal en niños con RVU. Para ello realizaron ambas técnicas en 25 niños con RVU y antecedentes de al menos un episodio de PNA. Los resultados pusieron de manifiesto que aunque ambas técnicas son similares en su capacidad para detectar cicatrices renales, la MRU presentó mayor acuerdo interobservador y fue la técnica que decidió el diagnóstico correcto en los casos dudosos, proponiéndola como la técnica de elección o *gold standard* para el diagnóstico de cicatrices renales.

No obstante, y aunque presenta la gran ventaja de no radiar, el escaso número de pacientes estudiados, sus costes, la necesidad de sedación en los niños y su poca disponibilidad actual en la práctica clínica habitual, hacen que esta técnica no pueda ser todavía recomendada como técnica de imagen rutinaria en el diagnóstico de cicatrices renales.

Mayor controversia que la técnica que debe utilizarse para su diagnóstico, genera tanto la selección de niños a los que realizar estas pruebas (motivo de este trabajo), así como el momento idóneo para realizarlas, de tal manera que se identifiquen lesiones realmente permanentes. Respecto a este último punto, 6 meses es el tiempo generalmente recomendado (Orellana, 2004; Agras, 2007; Faust, 2009), aunque algunos estudios sugieren que se debe replantear este punto de corte. Por ejemplo, Agras y colaboradores (Agras, 2007), observaron que la mitad de los niños con lesiones a los 6 meses tenían estudios normales a los 12 meses.

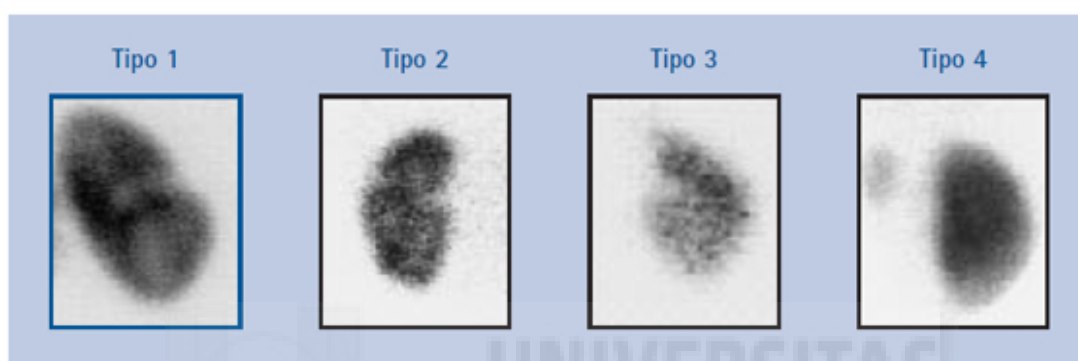
Otro de los problemas a la hora de valorar estas lesiones parenquimatosas es que en muchos estudios no se gradúan estas lesiones o no se utilizan siempre las mismas clasificaciones, lo que impide comparar sus resultados. La clasificación más conocida es la publicada por Goldraich en 1983 (Goldraich, 1983), que clasifica la nefropatía por reflujo en cuatro tipos (Tabla 4). Aunque actualmente este término ya no se utiliza, esta clasificación es válida para graduar el daño renal parenquimatoso.

**Tabla 4.** Clasificación de la nefropatía por reflujo según Goldraich

---

TIPO 1	No más de 2 áreas de cicatriz.
TIPO 2	Más de 2 áreas de cicatriz con áreas de parénquima normal entre ellas.
TIPO 3	Daño generalizado de la totalidad del riñón, similar a la nefropatía obstructiva (por ejemplo, contracción global del riñón con o sin cicatrices en su contorno).
TIPO 4	Estadio final, riñones muy reducidos con poca o ninguna captación del radiofármaco (por ejemplo, menos del 10% de la función renal total).

---



## 2.7.2. Reflujo vésico-ureteral primario

### 2.7.2.1. Conceptos

El RVU primario se define como el paso retrógrado, no fisiológico, de la orina desde la vejiga al uréter, sin que exista una causa que lo justifique (Guía Española RVU, 2014). Su aparición se debe a una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical.

Fue en los años 70 cuando surgió el concepto de nefropatía por reflujo, concepto confuso que hacía referencia a la displasia renal asociada a la PNA, el RVU y la cicatrización renal (Bailey, 1973). Por aquel entonces, todos los niños con sospecha de PNA debían someterse a una CUMS para descartar la presencia de RVU, y en caso de que apareciera, se recomendaba su tratamiento, bien con profilaxis antibiótica, bien mediante corrección quirúrgica.

Sin embargo, poco después, en los años 80, surgió una idea fundamental: se debía diferenciar el daño renal primario que precede a la infección (nefropatía por reflujo) y las lesiones debidas a la propia ITU (cicatrices). Este daño renal primario está asociado a procesos obstructivos y alteraciones genéticas y del desarrollo embrionario que desembocan en un daño parenquimatoso congénito que es independiente de las ITU. A día de hoy, continúa siendo tremendamente complicado saber si la lesión objetivada tras una ITU, es debida a la propia infección o es previa a este suceso, y esto dificulta enormemente la elaboración de protocolos diagnósticos.

#### ***2.7.2.2. Prevalencia del reflujo vésico-ureteral***

La verdadera prevalencia del RVU en la población pediátrica general sana es desconocida. Basándose en una revisión realizada hace ya muchos años por Bailey, se ha aceptado, de forma tradicional, que oscila entre el 0,4% y el 1,8% (Bailey, 1979). Sin embargo, los datos de esta revisión son difíciles de interpretar, ya que han sido extraídos de estudios muy antiguos (1950-1970), en los que no se especifica con claridad cuáles son las características de los pacientes estudiados.

Dadas las características de la prueba principal de diagnóstico de RVU (la CUMS es invasiva, molesta y emite radiación ionizante), no resulta éticamente posible realizar un estudio de prevalencia en niños sanos. Una revisión sistemática posterior a estos primeros estudios (Sargent, 2000) mostraba que existen datos epidemiológicos que indican que la prevalencia del RVU en la población general puede ser más elevada de lo estimado hasta ahora y que muchos de los casos evolucionan de forma asintomática sin desarrollar nunca una ITU. Esto, de forma más reciente, lo corroboran otros autores (Hannula, 2010; Venhola, 2010).

Su prevalencia en niños con ITU está más estudiada, y se sitúa entre el 20 y el 30% (Williams, 2008).

La aparición del RVU es mayor cuanto más pequeño es el niño, y se resuelve de forma espontánea a lo largo del crecimiento a razón de 10%-15% por año. Aunque depende del grado, la mayoría de los RVU desaparecen entre los cinco y ocho años de edad, lo que se debe a la maduración del mecanismo valvular de la unión ureterovesical, entre otros factores (Guía Española RVU, 2014).

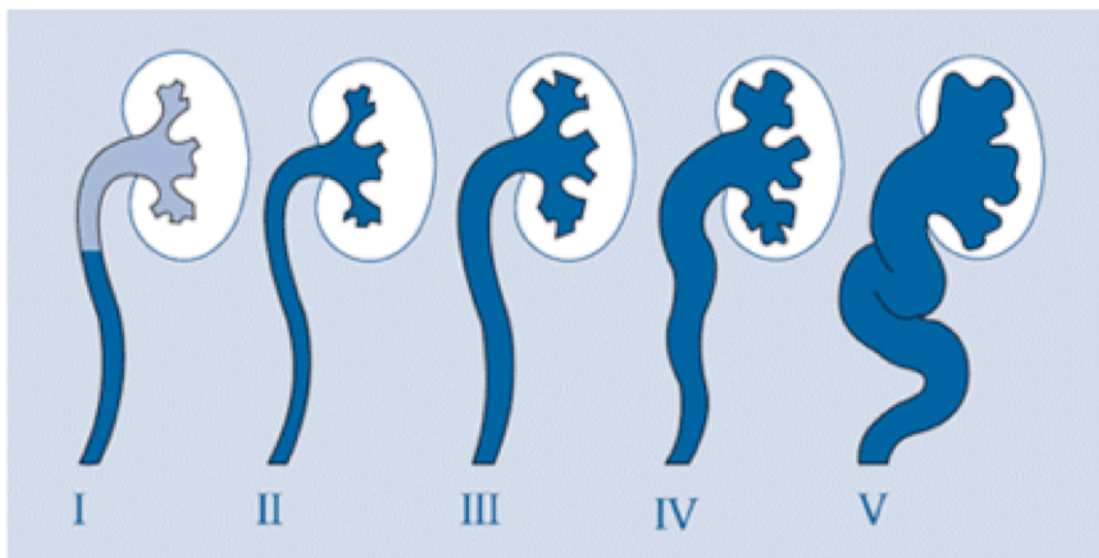
En el estudio de Chand y colaboradores (Chand, 2003), el más amplio realizado hasta la fecha, incluyen en un estudio retrospectivo más de 15000 pacientes menores de 21 años en los que se realiza CUMS por diferentes motivos: ITU, disfunción vesical (incluida la enuresis), vejiga neurógena, alteraciones estructurales, hidronefrosis prenatal y otros como hematuria, traumatismo o antecedentes familiares de RVU. 9912 niños fueron remitidos por ITU, con una prevalencia de RVU del 29,5%. De los 5592 niños derivados por otros motivos, tan solo el 15% presentó RVU.

### **2.7.2.3. Diagnóstico del reflujo vésico-ureteral**

El diagnóstico y la clasificación del RVU se basa en la detección y graduación de la magnitud del paso retrógrado de la orina de la vejiga al uréter y de la capacidad de alterar la estructura anatómica de la vía urinaria (Figura 5). Esta clasificación clásica continua vigente a día de hoy, pero debemos tener presente que es dependiente de la técnica diagnóstica utilizada. Actualmente disponemos de la cistouretrografía miccional seriada (CUMS), la cistografía isotópica directa (CID) y la ecocistografía con contraste (EC).

La CUMS es la prueba considerada *Gold Standard* para detectar y graduar el RVU, y ha sido hasta hace pocos años práctica habitual en todo niño con una primera ITU. Esta técnica tiene una excelente capacidad para describir la anatomía de la uretra y la vejiga, de los sistemas colectores y de los uréteres si existe RVU. Además, es una técnica relativamente barata y disponible en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, la dosis de radiación emitida y las aportaciones recientes de la evidencia científica, ha hecho que se hayan reducido sus indicaciones.

De forma tradicional, se recomienda su realización 4 semanas después del episodio agudo para evitar falsos positivos por RVU transitorios o sobreestimación de la dilatación ureteral debidos al proceso inflamatorio. Tampoco se recomienda demorarlo más de este tiempo, ya que conllevaría asumir de forma innecesaria un retraso diagnóstico y de tratamiento (Soccorso, 2010).



- **Grado I:** el reflujo alcanza solo el uréter, sin dilatarlo.
- **Grado II:** el reflujo alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, sin dilatarlos.
- **Grado III:** el reflujo produce una ligera dilatación del uréter, la pelvis y los cálices renales, con preservación de los fórnix.
- **Grado IV:** Moderada dilatación urétero-pielo-calicial con cierto grado de tortuosidad, manteniendo la visualización de las impresiones papilares.
- **Grado V:** Gran dilatación urétero-pielo-calicial con tortuosidad grave, con pérdida de la morfología calicilar normal (cóncava) y de la visualización de las impresiones papilares.

**Figura 5.** Clasificación internacional del reflujo vesicoureteral (Lebowitz, 1985). En general, se acepta que los RVU grado I y II son leves; el grado III es moderado, y los grados IV y V son graves.

La ecografía convencional no es la mejor técnica para el diagnóstico del RVU (Massanyi, 2013), ya que presenta una sensibilidad del 11-91% y una especificidad del 15-94% (Siegel, 2011), unos rangos extremadamente amplios debidos a la gran dependencia que tiene la técnica del operador que la realiza, más si cabe en niños. Sin embargo, algunos signos indirectos como la dilatación ureteral o de la pelvis, el adelgazamiento de la corteza renal o la alteración en la diferenciación córtico-medular, son indicadores de sospecha ecográfica de RVU, sobre todo para los de alto grado (Leroy, 2010; You, 2016). Es por este motivo por el que la mayoría de los protocolos y guías de práctica clínica, recomiendan la realización de CUMS solo en caso de ITU recurrente o aparición de alteraciones en la ecografía sugestivas de RVU.

La existencia de la CID y, sobre todo, la progresiva introducción en los centros sanitarios de la EC, prueba fiable, indolora y libre de radiación, probablemente modifique el actual algoritmo diagnóstico del RVU, y son muchos los autores que recomiendan su introducción en el algoritmo diagnóstico de la ITU (Berrocal, 2001; Darge, 2008; Tse, 2014; Wong, 2014), relegando la CUMS para aquellos pacientes en los que se requiera mayor detalle anatómico.

La clasificación del RVU mediante CID y EC diferencia únicamente tres grados (Treves, 1995):

- Grado 1: contraste en el uréter
- Grado 2: contraste en el uréter y sistema colector renal
- Grado 3: dilatación del tracto superior

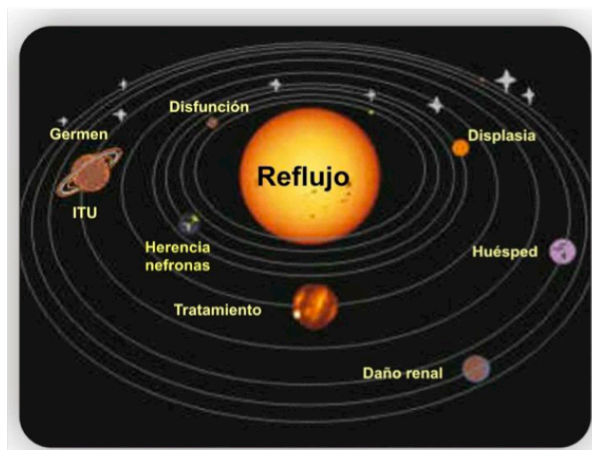
El diagnóstico del RVU únicamente mediante datos clínicos (“clinical decision rule”) como los antecedentes familiares, los hallazgos ecográficos, la existencia de ITU de repetición, la PCR o la aparición de gérmenes diferentes a *E. coli*, es controvertido (Ostenbrink R, 2000; Venhola M, 2010).

#### ***2.7.2.4. Papel del reflujo vésico-ureteral en la formación de lesiones parenquimatosas renales***

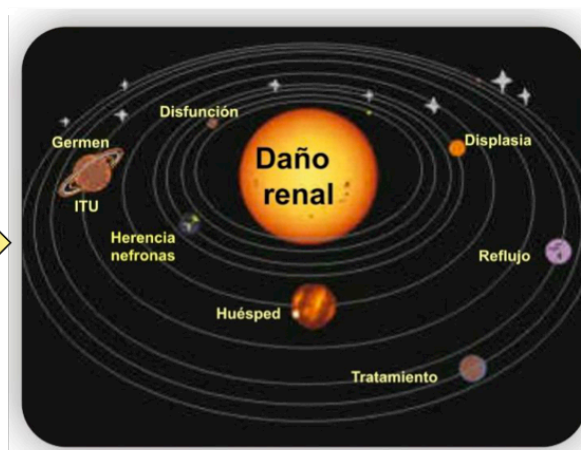
A pesar de la extensa literatura existente, considerar el RVU como una condición benigna (fisiológica) o fundamental en la aparición de secuelas renales, continua siendo motivo de intensos debates entre la comunidad científica (Coulthard, 2009; Venhola, 2009). Si bien parece que los niños con RVU (sobre todo si es de alto grado) pueden presentar al diagnóstico o durante su desarrollo, una lesión renal que puede progresar en el tiempo (Matoo, 2016), no existen datos fiables sobre qué niños con lesiones renales parenquimatosas, congénitas o adquiridas, desarrollarán con el tiempo una ERC y cuáles son los factores específicos que condicionan dicha evolución.

Esta incertidumbre ha generado y continúa generando numerosas publicaciones que cuestionan la filosofía “reflujo-céntrica”, y que aconsejan un giro en el manejo de las ITU y el RVU (Figura 6).

## PARADIGMA REFLUJOCÉNTRICO



## PANORAMA ACTUAL



**Figura 6.** Representación gráfica de los diferentes enfoques en la valoración de una infección urinaria. Imágenes obtenidas de Justa, 2015.

Algunas evidencias para este cambio de tendencia son:

- El RVU parece ser común incluso en niños sanos (Venhola, 2010).
- La mayor parte del daño renal asociado al RVU es congénito (no secundario a las ITU), y sus complicaciones son menores de las esperadas inicialmente (Silva, 2006). En estudios prospectivos de seguimiento, la función renal de niños con RVU aislado se ha conservado sin alteraciones (Salo, 2011).
- Muchos niños con RVU nunca desarrollarán ITU o ERC. La única presencia de RVU no es necesaria ni suficiente para desarrollar cicatrices renales (Gordon, 2003; Pennesi, 2012).
- Una vez diagnosticamos el RVU, los tratamientos existentes no parecen modificar el pronóstico de estos niños. La evidencia actual no ha demostrado que la profilaxis antibiótica en niños con RVU, pueda prevenir nuevos episodios de PNA (Garin, 2006; Montini, 2008; Roussey-Kesler, 2008; Venhola, 2010) ni tampoco prevenir el daño renal (Pennesi, 2008; Mattoo, 2016). De hecho ninguna guía actual (NICE, AAP, Guía Española ITU) recomienda la profilaxis antibiótica de rutina, recomendando su prescripción de forma individualizada.

El reciente estudio RIVUR (*Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux*) (Hoberman, 2014) concluye que aunque la profilaxis antibiótica puede ser efectiva en la disminución de las recurrencias, no previene frente a la formación de cicatrices. Por otro lado, los estudios acerca del efecto protector de la intervención quirúrgica son muy escasos, por lo que la evidencia científica es insuficiente.

Además, el uso de la profilaxis antibiótica, favorece la aparición de ITU por gérmenes resistentes (Conway, 2007; Bitsori, 2009).

- La CUMS es un procedimiento invasivo, que emite radiación y que es desagradable y estresante para el niño y sus familiares (Phillips, 1996; Phillips, 1998; Robinson, 1999).

### **2.7.3. Pronóstico y seguimiento de los niños con cicatrices renales**

Los diversos métodos diagnósticos y diferentes criterios usados en la definición y clasificación de las cicatrices renales, la heterogeneidad de las poblaciones y las variaciones en el tiempo de seguimiento, impiden establecer una correlación más precisa entre el grado de importancia de las cicatrices renales y el desarrollo de secuelas a largo plazo.

Estudios observacionales concluyen que las lesiones renales detectadas tras una ITU, son causa poco frecuente de ERC o HTA, al menos en países desarrollados. Los pocos casos que desarrollan estas complicaciones corresponden a pacientes que presentan lesiones congénitas graves o bilaterales (Toffolo, 2012; Guía Española RVU, 2014), lo que habitualmente se detecta en las ecografías prenatales.

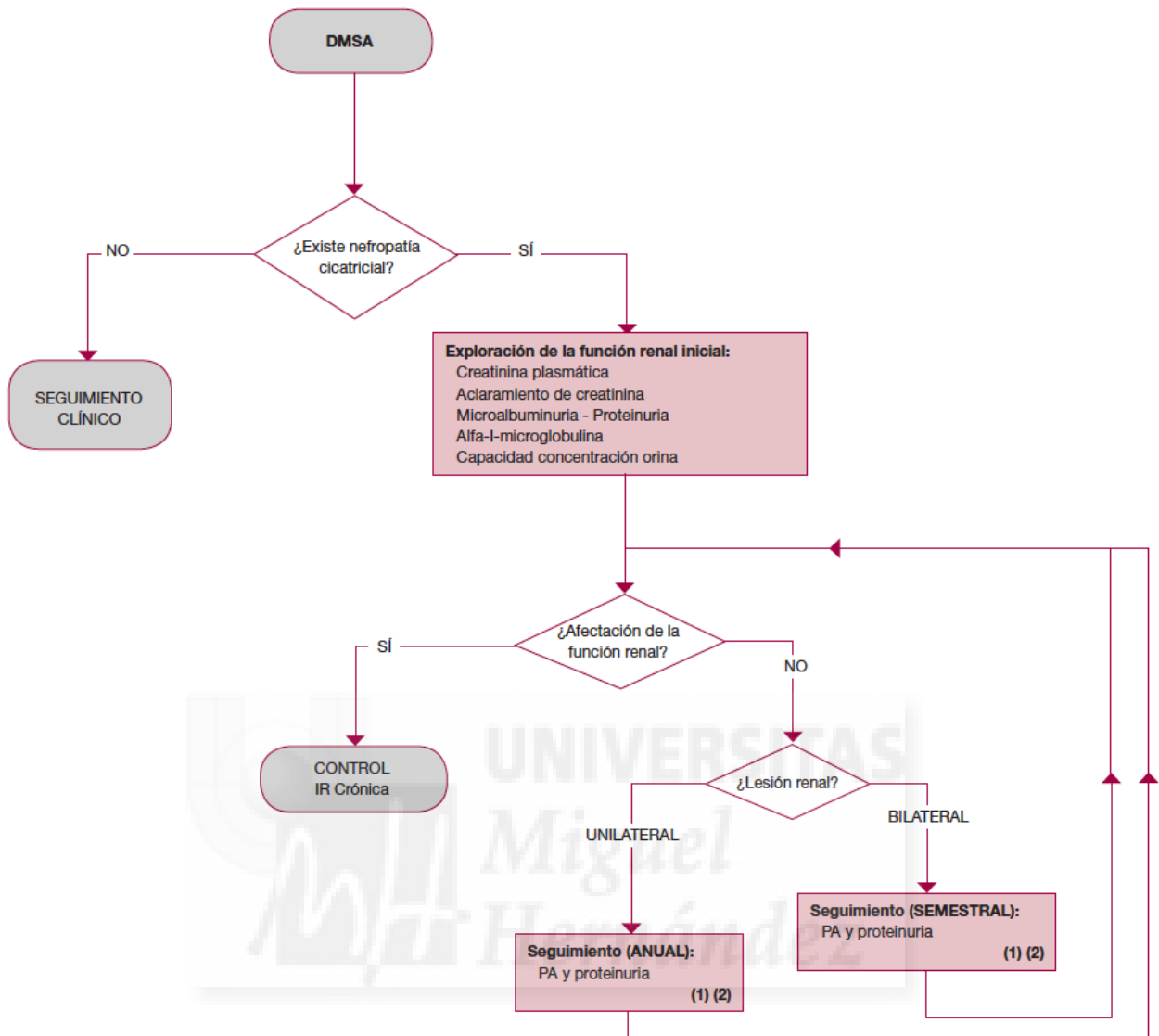
Además, para una correcta interpretación de los resultados de los estudios, sería necesario diferenciar si estas lesiones renales son congénitas o adquiridas, difícil con las técnicas disponibles, y graduar su gravedad mediante una clasificación internacional, de la misma forma que se hace con el RVU. Generalmente, a partir de la clasificación de Goldraich (Goldraich, 1983) y de la afectación unilateral o bilateral, se elaboran puntuaciones o grados de gravedad de acuerdo al porcentaje de parénquima renal afecto: a mayor porcentaje de afectación renal, mayor gravedad de la lesión.



Un parámetro que puede ser de utilidad es la disminución de la FRR o porcentaje de captación renal en el DMSA (Ajdinovic, 2006). La mayoría de autores indican que una función diferencial entre ambos riñones se considera normal si es menor del 10% (intervalo 45%-55%) (Ajdinovic, 2006; Albillos, 2014), aunque no hay una evidencia clara sobre la que apoyar este concepto.

Por otro lado, a día de hoy, no existe evidencia suficiente para saber cuál es el seguimiento más adecuado para niños con cicatrices renales, asociadas o no a RVU. Disponer de marcadores de progresión de daño renal en estos pacientes sería de gran relevancia, ya que se podría intentar, mediante medidas terapéuticas, entretener o frenar la progresión hacia la enfermedad renal crónica.

Actualmente, en niños con daño renal permanente bilateral y grave (tipo 3-4 de Goldraich) se recomienda la realización de al menos una tira reactiva para descartar proteinuria y la determinación de la presión arterial (PA) cada 6 meses, siendo recomendable también la determinación de creatinina plasmática, filtrado glomerular, microalbuminuria,  $\alpha$ -1-microglobulina y osmolalidad máxima en orina como marcadores de daño renal y/o indicadores de su progresión. En los casos de afectación unilateral o leve (tipo 1-2 de Goldraich) estas determinaciones pueden realizarse anualmente (Guía Española ITU, 2011) (Figura 7).



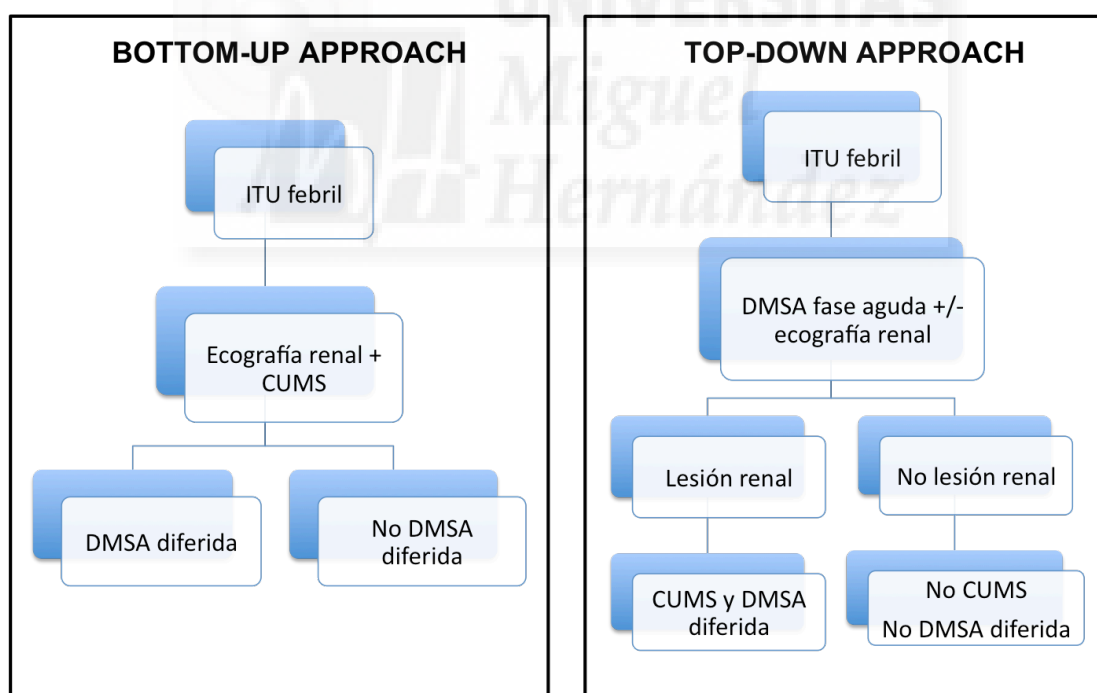
**Figura 7.** Algoritmo de seguimiento del niño con cicatrices renales. Abreviaturas: IR: insuficiencia renal; DMSA: gammagrafía renal; PA: presión arterial.

## 2.8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL MANEJO DE LA INFECCIÓN URINARIA EN EL NIÑO

### 2.8.1. ¿“Top-Down”, “Bottom-up” o ninguna de ellas?

Mientras el diagnóstico y tratamiento de la ITU es bien conocido por la mayoría de pediatras, siendo conceptos que no han sufrido grandes cambios en las últimas décadas, las indicaciones de las pruebas de imagen que deben realizarse durante el seguimiento han ido cambiando a lo largo de los últimos años según las diferentes guías clínicas publicadas.

El estudio clásico centrado en la realización de la CUMS a todos los niños con ITU febril para detectar RVU (“Bottom-up”), ha dado paso a un estudio centrado en la lesión renal, que recomienda DMSA en la fase aguda para valorar la existencia de afectación parenquimatosa (“Top-down”), que son los niños que precisarán seguimiento y nuevas pruebas diagnósticas (Figura 8).



**Figura 8.** Diferentes opciones de estudio ante una ITU en el niño. “Bottom-up approach”: realización de CUMS y ecografía a todos los niños, seguido de DMSA en fase diferida en los niños de mayor riesgo. “Top-down approach”: DMSA en fase aguda a todos los niños y si cuando está alterada realización también de CUMS y DMSA en fase diferida. Adaptado de Routh, 2012.

El algoritmo “Top-down” ha demostrado tener una alta sensibilidad en la detección de RVU y cicatrización renal (La Scola, 2013). Por otro lado, sabemos que los niños con un DMSA en fase aguda normal, tienen un riesgo muy bajo de RVU y de cicatrización renal (Hoberman, 2003; Ataei, 2005; Preda, 2007; Herz, 2010; Ki, 2012), lo que simplificaría mucho el seguimiento. Sin embargo, universalizar esta prueba en todos los niños con ITU supondría un elevado coste económico y radiación innecesaria para muchos niños (Shaikh, 2010; Shaikh, 2012; Routh, 2012; La Scola, 2013; Telli, 2014), por lo que, a día de hoy y según una reciente revisión *Cochrane*, no se recomienda realizar DMSA en fase aguda a todos los niños tras una primera ITU (Shaikh, 2016).

De una forma o de otra, la realidad es que ambos algoritmos diagnósticos implican la necesidad de someter a todos los niños con sospecha de PNA a la realización de pruebas invasivas, estresantes para niños y familiares y que emiten radiaciones (CUMS y/o DMSA).

Realicemos un repaso a las indicaciones de las principales Guías de Práctica Clínica en cuanto al seguimiento del niño con ITU.

### **2.8.2. Guía NICE (publicada en 2007 y revisada en 2016)**

Estratifica sus recomendaciones según la edad del niño (Tablas 5, 6, 7 y 8). Esta guía tan solo recomienda la realización de gammagrafía DMSA en fase diferida (a los 4-6 meses) en niños <3 años con infecciones atípicas y en todos los niños con ITU de repetición.

Debemos tener en cuenta que las siguientes categorías quedan fuera del ámbito de sus recomendaciones:

- Niños con sonda vesical.
- Niños con vejiga neurógena.
- Niños con uropatías significativas conocidas.
- Niños con enfermedad renal subyacente (por ejemplo, síndrome nefrótico).
- Niños inmunocomprometidos.
- Niños en unidades de cuidados intensivos.

**Tabla 5.** Recomendaciones guía NICE en niños menores de 6 meses

Prueba de imagen	Adecuada respuesta tras 48h de tratamiento	ITU atípica <sup>1</sup>	ITU recurrente <sup>1</sup>
Ecografía durante la fase aguda	No	Sí <sup>2</sup>	Sí
Ecografía a las 6 semanas	Sí <sup>3</sup>	No	No
DMSA a los 4-6 meses	No	Sí	Sí
CUMS	No	Sí	Sí

1. Ver Tabla 8 para definición.
2. En un niño con ITU por un germen diferente a *E. coli* que responde bien a la antibioterapia, sin otros factores de infección atípica, se puede demorar esta ecografía.
3. Si esta ecografía está alterada valorar también realizar CUMS.

**Tabla 6.** Recomendaciones guía NICE en niños de 6 meses a 3 años

Prueba de imagen	Adecuada respuesta tras 48h de tratamiento	ITU atípica <sup>1</sup>	ITU recurrente <sup>1</sup>
Ecografía durante la fase aguda	No	Sí <sup>2</sup>	No
Ecografía a las 6 semanas	No	No	Sí
DMSA a los 4-6 meses	No	Sí	Sí
CUMS	No	No <sup>3</sup>	No <sup>3</sup>

1. Ver Tabla 8 para definición.
2. En un niño con ITU por un germen diferente a *E. coli* que responde bien a la antibioterapia, sin otros factores de infección atípica, se puede demorar esta ecografía.
3. Se debe valorar realizar CUMS en los siguientes supuestos: 1) dilatación apreciada en la ecografía; 2) disminución de la diuresis; 3) ITU por germen distinto a *E. coli*; 4) historia familiar de RVU.

**Tabla 7.** Recomendaciones guía NICE en niños mayores de 3 años

Prueba de imagen	Adecuada respuesta tras 48h de tratamiento	ITU atípica <sup>1</sup>	ITU recurrente <sup>1</sup>
Ecografía durante la fase aguda	No	Sí <sup>2,3</sup>	No
Ecografía a las 6 semanas	No	No	Sí <sup>2</sup>
DMSA a los 4-6 meses	No	No	Sí
CUMS	No	No	No

1. Ver Tabla 8 para definición
2. La ecografía en los niños continentes debe realizarse con la vejiga llena y estimar el volumen vesical antes y después de la micción.
3. En un niño con ITU por germen distinto a *E. coli* que responde bien a la antibioterapia, sin otros factores de infección atípica, se puede demorar esta ecografía

**Tabla 8.** Definiciones de ITU atípica e ITU recurrente en las guías NICE

**ITU atípica:**

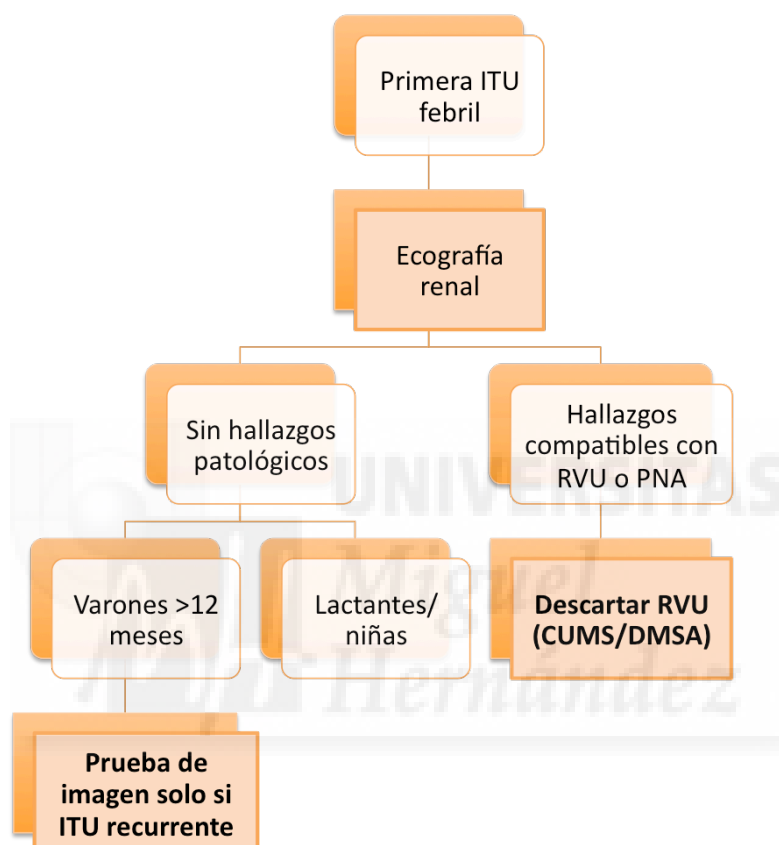
- Afectación del estado general.
- Diuresis disminuida.
- Masa abdominal.
- Aumento de la creatinina.
- Sepsis.
- No respuesta al tratamiento tras 48 horas.
- Infección por germen diferente a *E. coli*.

**ITU recurrente:**

- Dos o más episodios de pielonefritis aguda o ITU de vías altas.
- Un episodio de pielonefritis aguda o ITU de vías altas, junto con algún episodio de cistitis o ITU de vías bajas.
- Tres o más episodios cistitis o ITU de vías bajas.

### 2.8.3. Guía de la Asociación Europea de Urología y la Sociedad Europea de Urología Pediátrica (Stein, 2015)

Es de las pocas guías que continúa otorgando un papel principal al RVU, recomendando su realización en todos los lactantes y niñas de cualquier edad con un primer episodio de ITU. También recomiendan realizar un DMSA 1-2 meses tras la ITU a todos los niños con sospecha de PNA (Figura 9).



**Figura 9.** Algoritmo de manejo tras una primera ITU febril propuesto por las sociedades europeas de urología y urología pediátrica. Adaptado de Stein, 2015.

### 2.8.4. Guía de la Academia Americana de Pediatría (Finnell, 2011; revisada en 2016)

La guía americana también recomienda realizar siempre ecografía renal tras una primera ITU febril, con el objetivo de detectar anomalías anatómicas.

La CUMS no debe realizarse de forma rutinaria a todos los niños, estando indicada únicamente cuando en la ecografía se detecta hidronefrosis, lesión parenquimatosa o algún otro hallazgo que sugiera RVU de alto grado o patología urológica obstructiva.

También debe valorarse la CUMS en la ITU recurrente ya que podemos detectar niños con RVU de alto grado. Sin embargo, dado que se trata de un procedimiento invasivo, molesto y que acarrea exposición a radiación ionizante, debe tenerse en cuenta la opinión de los padres.

El DMSA no se recomienda de forma rutinaria tras un primer episodio de ITU, sin reflejar de forma clara sus indicaciones.

### 2.8.5. Sociedad Italiana Nefrología Pediátrica (Ammenti, 2012)

Aboga por un manejo menos agresivo, con ecografía en todos los casos pero limitando la CUMS a los niños en los que aparezcan alteraciones ecográficas o si existen factores de riesgo. La gammagrafía DMSA diferida está indicada si se aprecian alteraciones ecográficas o presencia de RVU (Figura 10).



**Figura 10.** Algoritmo de manejo tras una primera ITU febril propuesto por la Sociedad Italiana de Nefrología Pediátrica. Adaptado de Ammenti, 2012.

<sup>1</sup> Hidronefrosis, doble sistema pielocalicial, hipoplasia renal, anomalías vesicales.

<sup>2</sup>Alteraciones ecográficas prenatales, RVU en familiar de 1er grado, sepsis, ERC, varón <6 meses, vaciamiento vesical anómalo, no respuesta al antibiótico tras 72 horas, germen distinto a *E. coli*.



### **2.8.6. Sociedad Canadiense de Pediatría (Robinson, 2014)**

La guía canadiense resalta dos puntos básicos que deben tenerse siempre en cuenta a la hora de solicitar pruebas complementarias:

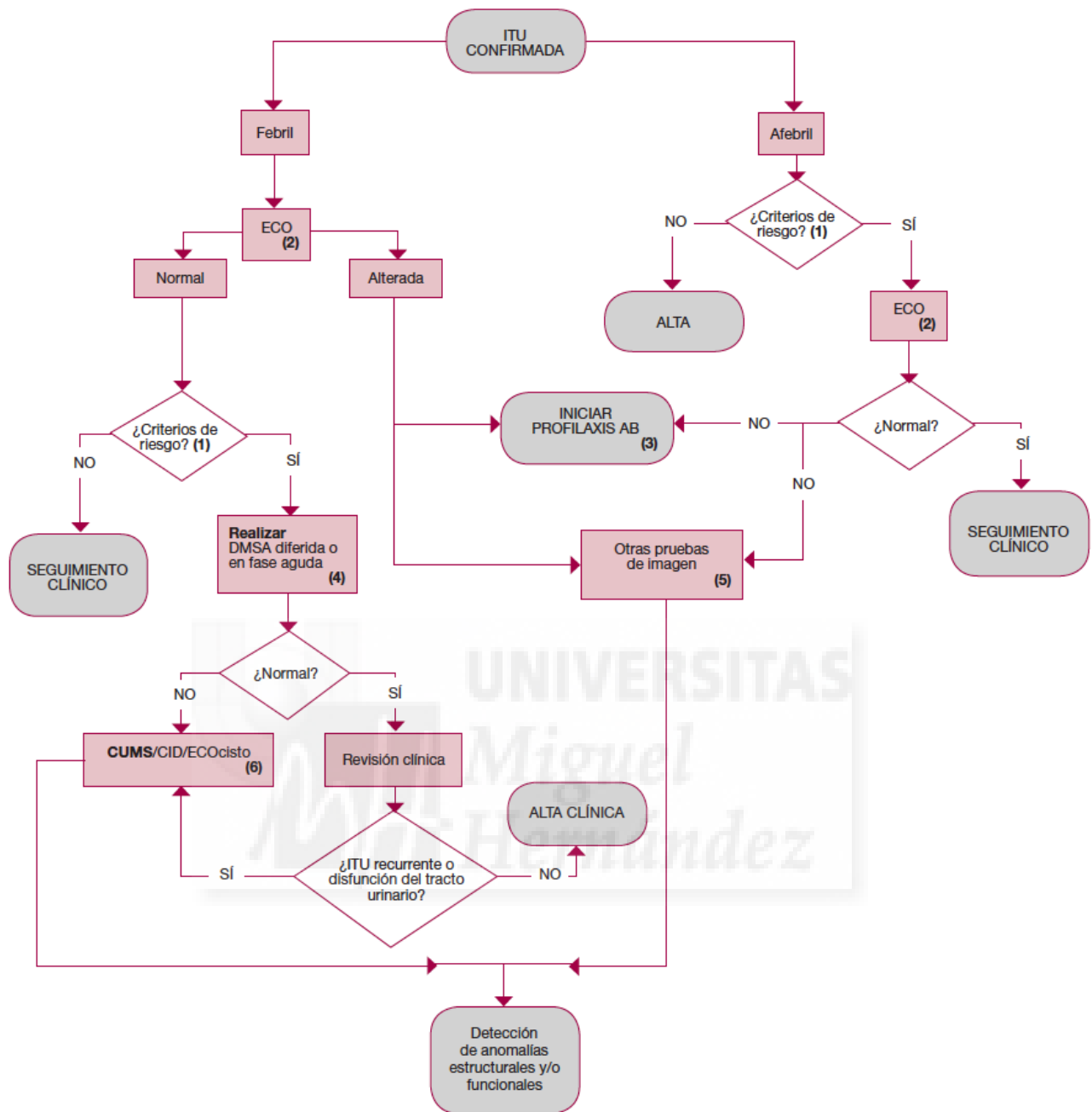
1. Las pruebas de imagen tan solo deben solicitarse cuando su resultado puede cambiar el manejo de una ITU febril.
2. La elección de cada una de ellas dependerá del coste, seguridad y accesibilidad.

Con estas premisas, recomiendan realizar ecografía a todos los niños con ITU febril en las dos primeras semanas tras el episodio agudo, y CUMS solo a aquellos que tras un primer episodio la ecografía sugiera la presencia de alteraciones anatómicas, obstrucción o RVU de alto grado, así como en niños <2 años con un segundo episodio de ITU.

Esta guía no especifica las indicaciones para solicitar la gammagrafía DMSA en fase diferida, aunque parece relegarla a los niños con ITU de repetición.

### **2.8.7. Ministerio español de Sanidad, Política Social e Igualdad (Guía Española ITU, 2011)**

Es una de las guías más conservadoras en cuanto a la solicitud de pruebas de imagen. Recomienda realizar ecografía en todos los casos de ITU febril. Si esta ecografía es normal y no existen criterios de riesgo, no es precisa la realización de otras pruebas complementarias, recomendando únicamente el seguimiento clínico (Figura 11).



**Figura 11.** Diagnóstico por imagen de anomalías del tracto urinario y seguimiento tras ITU propuesto por el Ministerio español de Sanidad, Política Social e Igualdad. Abreviaturas: AB: antibiótica; CID: cistografía isotópica directa; CUMS: cistouretrografía miccional seriada; DMSA: gammagrafía renal; ECO: ecografía; ECOcisto: ecocistografía; ITU: infección del tracto urinario.

### 2.8.8. Cuadro resumen (Tabla 9)

**Tabla 9.** Resumen de las indicaciones de las diferentes guías y sociedades médicas

	<b>ECOGRAFÍA</b>	<b>CUMS</b>	<b>DMSA DIFERIDA</b>
<b>NICE</b>			
<6 meses	Sí	Si alteración ecográfica, ITU atípica <sup>1</sup> , ITU recurrente y niños con factores de riesgo <sup>2</sup>	Si ITU atípica <sup>1</sup>
≥6 meses	Si ITU atípica <sup>1</sup>	No <sup>3</sup>	Si ITU atípica <sup>1</sup>
<b>AAP</b>	Sí	Si alteraciones ecográficas o ITU recurrente	No
<b>ISPN</b>	Sí	Si alteraciones ecográficas, factores de riesgo <sup>4</sup> o ITU recurrente	Si alteraciones ecográficas o RVU
<b>EAU/ESPU</b>	Sí	Sí	Sí
<b>CPS</b>	Sí	Si alteraciones ecográficas o ITU recurrente	No definido
<b>Guía Española</b>	Sí en ITU febril o criterios de riesgo <sup>5</sup>	Si alteraciones ecográficas o en DMSA, ITU recurrente o disfunción del tracto urinario inferior	Si criterios de riesgo <sup>5</sup> o alteraciones ecográficas

1. Afectación del estado general, sepsis, oliguria, masa abdominal, aumento de creatinina, ausencia de respuesta a las 48 horas o infección por germen diferente a *E. coli*.
2. Dilatación en la ecografía, oliguria, infección por germen diferente a *E. coli*.
3. Alteraciones ecográficas prenatales del tracto urinario, historia familiar de RVU, sepsis, fallo renal, lactante varón <6 meses, familia no cumplidora, alteraciones vaciamiento vesical, no respuesta al tratamiento antibiótico tras 72 horas, infección por germen diferente a *E. coli*.
4. Valorar CUMS si: 1) dilatación apreciada en la ecografía; 2) disminución de la diuresis; 3) ITU por germen distinto a *E. coli*; 4) historia familiar de RVU
5. Evolución atípica, RVU familiar, disfunción del tracto urinario inferior, masa renal, diagnóstico prenatal de dilatación del tracto urinario, creatinina elevada, bacteriemia, ITU recurrente, germen distinto *E. coli*.

NICE: guía británica; AAP: Academia Americana de Pediatría; ISPN: Sociedad Italiana de Nefrología Pediátrica; EAU: Asociación Europea de Urología; ESPU: Sociedad Europea de Urología Pediátrica; CPS: Sociedad Canadiense de Pediatría

## 2.9. JUSTIFICACIÓN

Es evidente que en el momento actual no existe consenso sobre el protocolo óptimo para la investigación de una primera ITU febril en el niño, fundamentalmente por la incertidumbre sobre el significado clínico a largo plazo del RVU y de la cicatrización renal.

La posibilidad de presentar lesiones corticales renales rige las directrices actuales en la toma de decisiones para la realización de pruebas complementarias, por lo que actualmente la gran mayoría de los estudios se centran en investigar cuáles son los factores que concurren en el momento del episodio agudo que pueden determinar un mayor riesgo de desarrollar lesiones renales parenquimatosas, de tal forma que podamos establecer una pauta de actuación tanto a nivel de tratamiento (oral o intravenoso) como de necesidad de seguimiento y realización de estudios complementarios, para conseguir así los mejores resultados pronósticos de cara a la edad adulta.

Igual de importante resulta conocer los niños de bajo riesgo, en los que se puede evitar un seguimiento que puede ocasionar estudios invasivos y preocupaciones innecesarias.

Los cambios fundamentales en las guías de práctica clínica se han basado en revisiones sistemáticas de la literatura en base a la microbiología, la ecografía y la CUMS. Como hemos visto anteriormente existen diversas aproximaciones prácticas relativamente actuales, cada una con sus matices, lo que nos da una idea de las dificultades a la hora de alcanzar acuerdos en la toma de decisiones. En nuestro medio, estudios que aborden estos factores de riesgo son escasos (Rodríguez, 2017).

Por este motivo, resulta necesario realizar estudios que traten de encontrar factores de riesgo en relación con la clínica, los antecedentes, los datos analíticos y las ecografías realizadas durante la fase aguda, que nos ayuden a diferenciar a los niños que con mayor probabilidad presentarán lesiones parenquimatosas renales permanentes (cicatrices), que son los que serán subsidiarios de la realización de una gammagrafía renal en fase diferida y de un seguimiento a largo plazo.

De forma paralela, si se identifican estos factores de riesgo, se podrá evitar que niños con poca probabilidad de desarrollar lesiones crónicas, inicien una cascada de intervenciones clínicas que pueden conllevar efectos indeseables y probablemente innecesarios, como radiación ionizante y sufrimiento, tanto físico como emocional (Pérez-Fernández, 2002; González de Dios, 2005).





### **3. OBJETIVOS**







### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo principal de este trabajo es identificar en niños ingresados por una ITU, factores de riesgo relacionados con la clínica, los antecedentes personales y familiares, los datos analíticos, los resultados de la CUMS y las ecografías realizadas durante la fase aguda, que se asocien con la aparición de lesiones parenquimatosas renales (cicatrices) objetivadas por gammagrafía renal en fase diferida.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Como objetivos secundarios se plantean los siguientes:

- Conocer la prevalencia de secuelas en forma de lesiones cicatriciales detectadas por gammagrafía en fase diferida.
- Realizar un estudio descriptivo de las características clínicas y microbiológicas de los niños diagnosticados de ITU ingresados en el Hospital Universitario de San Juan en estos últimos 13 años.
- Revisión de la literatura acerca del manejo inicial y seguimiento de los niños diagnosticados de ITU.



# 4. MATERIAL Y MÉTODOS

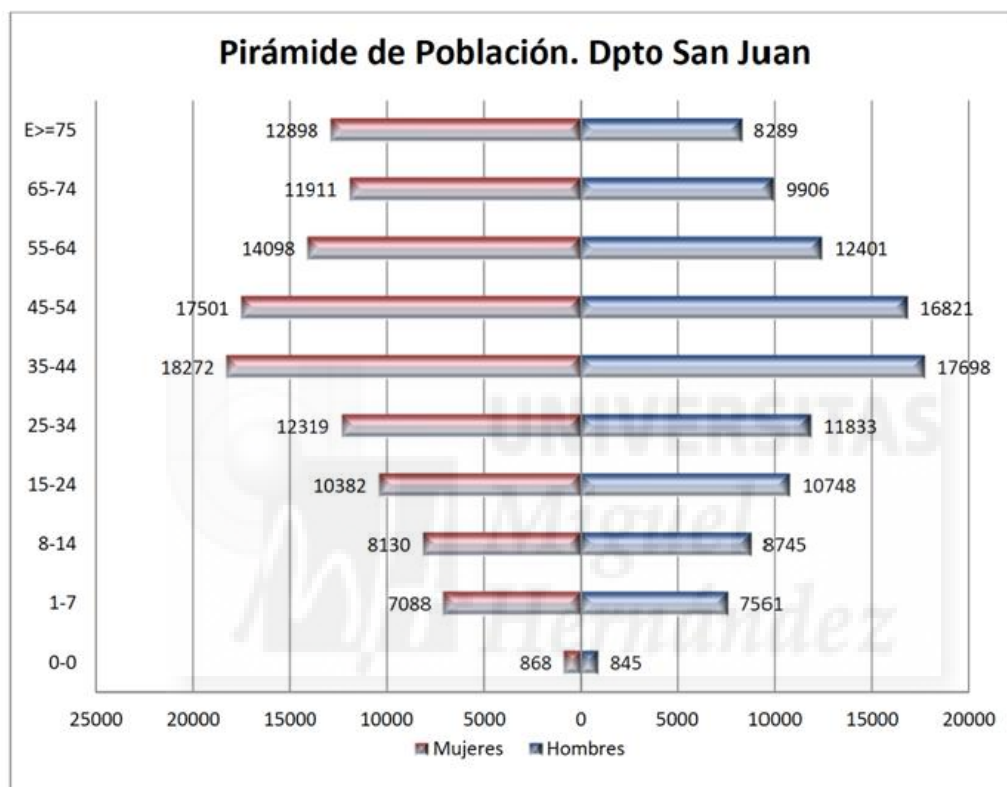




## 4.1. POBLACIÓN

### 4.1.1. Departamento de Salud Alicante-Sant Joan

El Departamento de Salud de Alicante-Sant Joan de Alicante forma parte de la red sanitaria de la Comunidad Valenciana. Atiende una población de 218.314 habitantes, de los que 33.237 son población pediátrica, menor de 15 años (Memoria Hospital San Juan 2015, Figura 12).



**Figura 12.** Pirámide poblacional del Departamento de salud del Hospital de San Juan.

Su área de cobertura incluye la mitad de la ciudad de Alicante, atención que comparte con el vecino Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Universitario de Alicante.

El Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d'Alacant forma parte de la red de hospitales públicos de la Comunidad Valenciana y presta asistencia sanitaria especializada, universal, integral y personalizada en régimen de hospitalización, ambulatoria y domiciliaria. Actualmente (Memoria Hospital San Juan 2015) dispone de 359 camas de hospitalización, de las que 17 pertenecen a Escolares, 6 a Lactantes y 14 a Neonatos, con 6 puestos de UCI neonatal.

#### **4.1.2. Muestra: criterios de inclusión y exclusión**

El estudio abarcó el periodo comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2015. Durante estos 13 años, hubo un total de 11.469 ingresos procedentes de urgencias en los servicios de Lactantes y Escolares.

##### **4.1.2.1. Criterios de inclusión**

Se establecieron como criterios de inclusión:

- 1) Ingreso por ITU en las unidades de hospitalización de Lactantes o Escolares del Hospital Universitario de San Juan. Se define ITU como la presencia de todos los siguientes:
  - a. Leucocitaria y/o nitraturia,
  - b. Urocultivo positivo obtenido mediante muestra limpia (chorro miccional en niños continentes, sondaje vesical o punción suprapúbica en niños no continentes). Se considera positivo el siguiente recuento de colonias (UFC) (Shah, 2005):
    - Punción suprapúbica: cualquier número de bacterias gram negativas o  $>100$  UFC/mL para cocos gram positivos.
    - Sondaje vesical:  $>100.000$  UFC/mL.
    - Micción espontánea:  $>100.000$  UFC/mL.
  - c. Clínica sugestiva de PNA, entendida como la presencia fiebre y/o la afectación del estado general.
- 2) Tener una gammagrafía renal DMSA realizada de forma diferida, al menos 6 meses tras el ingreso.

##### **4.1.2.2. Criterios de exclusión**

Se consideraron criterios de exclusión:

- 1) Los menores de 15 días de vida y los mayores o iguales de 15 años.
- 2) Muestras de orina para cultivo recogidas mediante bolsa colectora.

- 3) Urocultivo negativo o sugestivo de contaminación, definida como el crecimiento de más de un germen en la misma muestra o de un único germen con un recuento de colonias inferior a lo indicado en el punto anterior.
- 4) Niños con ITU febriles previas (con o sin ingreso hospitalario), para tratar de evitar confusión a la hora de relacionar las lesiones parenquimatosas con infecciones anteriores.
- 5) Pacientes con lesiones renales ya conocidas previamente a su ingreso.
- 6) No disponibilidad de gammagrafía renal en fase diferida.

#### **4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES**

Estudio retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 15 días y menores de 15 años ingresados por ITU en un hospital de segundo nivel que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos.

Se registraron en este periodo 563 episodios de ingreso por ITU, que correspondían a 506 niños.

#### **4.3. PROCEDIMIENTO**

El protocolo de actuación ante una sospecha de PNA en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario de San Juan de Alicante en estos 13 años de estudio ha ido variando de la misma manera que lo han hecho las guías de práctica clínica.

En los primeros años, actuando según los criterios más clásicos, prácticamente todos los niños con sospecha de PNA se ingresaban para tratamiento intravenoso. Actualmente los criterios de ingreso son menos estrictos, sobre todo en lo concerniente a la edad (Guía Española ITU, 2011; AAP, 2016; NICE, 2007), favoreciéndose el tratamiento oral domiciliario en edades cada vez más precoces.

La solicitud de pruebas de imagen durante la fase aguda no se ha modificado, recomendándose en la mayoría de los casos la ecografía reno-vesical durante el ingreso, relegando la gammagrafía renal DMSA en esta fase aguda tan solo a los casos de dudas diagnósticas.

En cuanto al seguimiento en Consultas Externas de Nefrología Infantil y la solicitud de otras pruebas complementarias:

- Ecografía de control en los meses siguientes: en caso de alteraciones ecográficas detectadas durante el ingreso.
- CUMS 4-6 semanas después del episodio agudo: como se ha referido en la introducción, probablemente éste sea el mayor cambio en los últimos años. Actualmente tan solo se solicita CUMS en caso de alteraciones ecográficas (dilatación pielocalicial y/o ureteral) o si ITU recurrente ( $\geq 2$  ITU sugestivas de PNA).
- Gammagrafía renal DMSA en fase diferida ( $\geq 6$  meses tras el ingreso): a día de hoy uno de los temas más controvertidos, y motivo de este trabajo. La tendencia actual también es a reducir su solicitud y seleccionar a los niños de mayor riesgo. En nuestro servicio en general se tiende a realizarla con menor frecuencia, aunque sin unos criterios definidos, indicándose de forma individual, dependiendo de la edad de presentación, la presencia de alteraciones ecográficas, el germen causante o los valores de PCR. Este trabajo pretende ayudar a elaborar un protocolo para homogeneizar la selección de estos niños.



#### 4.4. VARIABLES Y MEDIDAS

De cada uno de los episodios, las variables recogidas fueron:

1. Sexo.
2. Peso al nacimiento.
3. Edad gestacional.
4. Antecedentes renales personales.
5. Antecedentes renales familiares.
6. ITU febril conocida previa al ingreso.
7. Edad al ingreso.
8. Días de evolución de la fiebre.
9. Temperatura máxima antes del ingreso.
10. Leucocitos en orina.
11. Nitritos en orina.
12. PCR, determinada mediante inmunoensayo turbidimétrico mejorado por partículas (PETIA).
13. Leucocitos en sangre.
14. Porcentaje de neutrófilos en sangre.
15. Recuento total de neutrófilos en sangre.
16. Germen aislado en el urocultivo recogido por muestra limpia.
17. Sensibilidad del germen aislado cuando era *E. coli*.
18. Resultado del hemocultivo.
19. Resultado de la ecografía realizada en la fase aguda (durante el ingreso).
20. Resultado de la CUMS.
21. Resultado de la gammagrafía renal con DMSA, realizada tras haber pasado al menos 6 meses del ingreso, así como la FRR de cada uno de los riñones (en porcentaje).

La ecografía renal en la fase aguda fue realizada por el Servicio de Radiología del hospital, con un aparato de tiempo real utilizando un transductor de 5 MHz, colocando al paciente en posición oblicua anterior derecha e izquierda para visualizar ambos riñones. Esta prueba se realiza de forma sistemática en todos los niños ingresados por ITU antes de ser dados de alta.

La CUMS se realizó generalmente a las 4-6 semanas del ingreso también por nuestro Servicio de Radiología, utilizando radiología convencional con contraste yodado en todos los casos. Para la graduación del RVU se utilizó la clasificación internacional (Lebowitz, 1985). Previamente a su utilización era preciso disponer de un urocultivo negativo. El día antes, el día de la prueba y el día después, los niños recibieron profilaxis antibiótica.

Como ya hemos dicho, los protocolos de seguimiento se han modificado en los últimos años. Si bien en los primeros años del estudio, la CUMS era un procedimiento habitual tras un primer episodio de ITU, en los últimos años tan solo se indica en niños con ITU de repetición o con alteraciones ecográficas. En los primeros 8 años (2003-2010) se realizó CUMS al 83% de los pacientes, mientras que en los 5 años siguientes (2011-2015), este porcentaje descendió al 54%.

La gammagrafía renal con DMSA en fase diferida fue realizada por el Servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital a las 3-4 h de la administración intravenosa del radiofármaco DMSA marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , a una dosis mínima de 20 mBq, obteniéndose imágenes planares en proyecciones anterior, posterior y oblicuas posteriores derecha e izquierda, con colimador de agujeros paralelos de baja energía, una matriz de 128x128 píxeles y con zoom variable en función del tamaño del niño. También se calculó el porcentaje de captación relativa de ambos riñones. Durante el periodo de estudio se han utilizado dos gammacámaras, la Philips Skylight® y la Siemens Symbia®.

De la misma manera que la CUMS, las indicaciones de gammagrafía en fase diferida tras una ITU, se han ido modificando a lo largo de los años, por lo que no existe homogeneidad en los criterios de selección de estos niños. En nuestro estudio todos disponían de esta prueba ya que se trataba de la variable principal.

Los resultados de la gammagrafía renal fueron clasificados como normal o patológica siguiendo los criterios establecidos por Patel (Patel, 1993). Se consideró normal cuando el contorno era liso y continuo, el tamaño renal simétrico, la forma reniforme, y la captación homogénea. Se consideró patológica (sugestiva de cicatriz renal), cuando el contorno presentaba defectos de captación difusos o en cuña, con adelgazamiento de la corteza y pérdida de volumen. Se consideró afectación de la FRR cuando la diferencia fue  $>10\%$ .

Se consideraron antecedentes personales renales significativos: cistitis de repetición ( $\geq 2$  ITU afebriles previas tratadas en domicilio), bacteriemia previa por gérmenes gram negativos, alteraciones vesicales (como vejiga neurógena), alteraciones anatómicas del tracto urinario (doble sistema pieloureteral, estenosis de la unión pieloureteral, RVU  $\geq$  grado III o hidronefosis de causa no filiada) o alteraciones anatómicas renales (malposición renal, riñón en herradura) o alteraciones medulares (espina bífida oculta o abierta).

Se consideraron antecedentes familiares significativos la presencia en familiares de 1<sup>er</sup> o 2<sup>o</sup> grado de RVU  $\geq$  grado III, alteraciones renales anatómicas (riñón único, multiquístico o displásico) glomerulopatía, nefropatía tubular o intersticial o trasplante renal.

Algunas variables numéricas fueron categorizadas para el estudio:

- La evolución de la fiebre se dividió en <24 horas, 25-48 horas o >48 horas.
- La temperatura máxima en domicilio se dividió en <37°C (ausencia de fiebre), 37-37.9°C (febrícula), 38-38.9°C y  $\geq 39$ °C.
- Los nitritos en orina en dos categorías, positivos o negativos.
- La ecografía nefro-urológica comprendió 3 categorías:
  - Alteraciones anatómicas renales y/o ureterales: riñón único, ectópico o displásico, doble sistema pielocalicial o dilatación de la vía excretora.
  - Alteraciones del parénquima renal sugestivas de proceso inflamatorio: aumento del tamaño renal, alteraciones en la ecogenicidad del parénquima renal (pérdida de la diferenciación córtico-medular) o lesiones focales sugestivas de PNA.
  - Alteraciones mixtas, con lesiones anatómicas e inflamatorias.
- La bacteriología se dividió en 2 categorías: *E. coli* o germen distinto de *E. coli*.
- La sensibilidad de *E. coli* se dividió en:
  - Sensible a todos los antibióticos.
  - Resistente a ampicilina.
  - Resistente a más de un antibiótico, pero no productora de BLEE.
  - *E. coli* productora de BLEE.

- Tomando como referencia la clasificación internacional del RVU (Lebowitz, 1985), los hallazgos en la CUMS se dividieron en 3 categorías: normal (no RVU), RVU leve (grados I y II) y RVU moderado-grave (grados III, IV y V).
- La gammagrafía renal con DMSA se dividió en 2 categorías: normal y alterada.

#### **4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se describieron las variables empleando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se utilizaron medias y desviaciones estándar. Para el análisis bivariante se utilizó el test de la t de Student en las variables cuantitativas y de la chi-cuadrado para las cualitativas. Para el análisis multivariante se empleó el modelo de regresión logística binaria.

Todos los análisis se realizaron con un error tipo I del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza (IC) asociado. Se realizó análisis multivariante utilizando el test de regresión de Cox.

Todos los cálculos se realizaron con Microsoft Office Excel 2007, IBM SPSS Statistics 24.0 y Epidat versión 3.1.

#### **4.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

No procede realizar a priori el cálculo del tamaño muestral, dado que se ha analizado toda la muestra que cumplía los criterios de inclusión y exclusión. A posteriori se verá si los datos recogidos pueden servir para cumplir los objetivos marcados, de no ser así, se incluirá en limitaciones y se indicará la necesidad de continuar con la recolección de datos.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

Se han manejado datos de forma retrospectiva, garantizando la confidencialidad y el anonimato de los pacientes, eliminando todos aquellos datos que pudieran ser utilizados para su filiación. No se han requerido nuevas visitas a la consulta o pruebas complementarias con motivo de esta investigación. En todo momento, se ha realizado exclusivamente la actuación clínica protocolizada.

Estos datos tienen únicamente fines de investigación y no se han utilizado muestras biológicas de sangre, material genético o tejidos.

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de San Juan de Alicante con Código de Comité: 17/313 (Anexo 1).





## 5. RESULTADOS



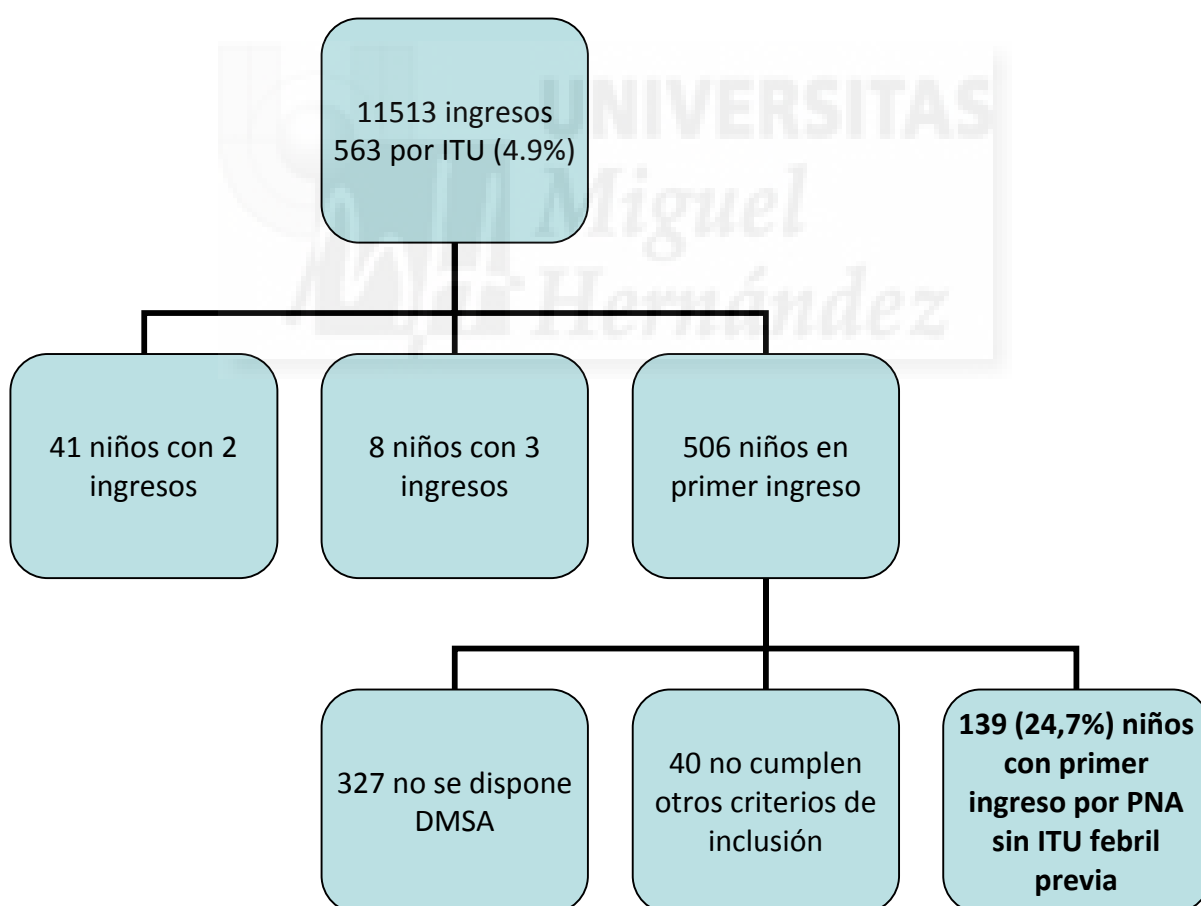




## 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 11513 ingresos procedentes de urgencias en los servicios de Lactantes y Escolares se registraron 563 episodios de ingreso por ITU (4,9%) entre los años 2003 - 2015, que correspondían a 506 niños, ya que hubo 41 niños con 2 ingresos y 8 niños con 3 ingresos, de los que solo se tuvo en cuenta el primer episodio.

De estos 506 pacientes, 327 (64,6%) no disponían de DMSA en fase diferida. En 28 episodios el urocultivo estaba contaminado o recogido por bolsa colectora. 12 niños tenían ITU febriles previas (tratadas en domicilio o con ingreso en otros hospitales) o se conocían lesiones renales gammagráficas previas. Finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedaron 139 niños con un primer ingreso por ITU sin episodios previos conocidos de ITU febril (Figura 13).



**Figura 13.** Diagrama de flujo de la selección de la muestra a estudio.

Se detectaron alteraciones en la gammagrafía diferida en 31 de los 139 niños (22,3%). Sin embargo, tan solo 10 de ellos (7,2% del total) presentaron alteraciones gammagráficas con una diferencia >10% en la FRR. Esta gammagrafía siempre se realizó al menos 6 meses después del episodio de ITU, con una mediana de 8 meses (P25=7 meses y P75=12 meses).

Las características de las lesiones gammagráficas se describen en las siguientes tablas (Tablas 10, 11 y 12).

**Tabla 10.** Localización de la lesión gammagráfica

LOCALIZACIÓN	N (%)	ALT ECO
Riñón derecho	13 (41,9%)	7 (53,8%)
Riñón izquierdo	18 (58,1%)	10 (55,8%)
Bilaterales	0	0

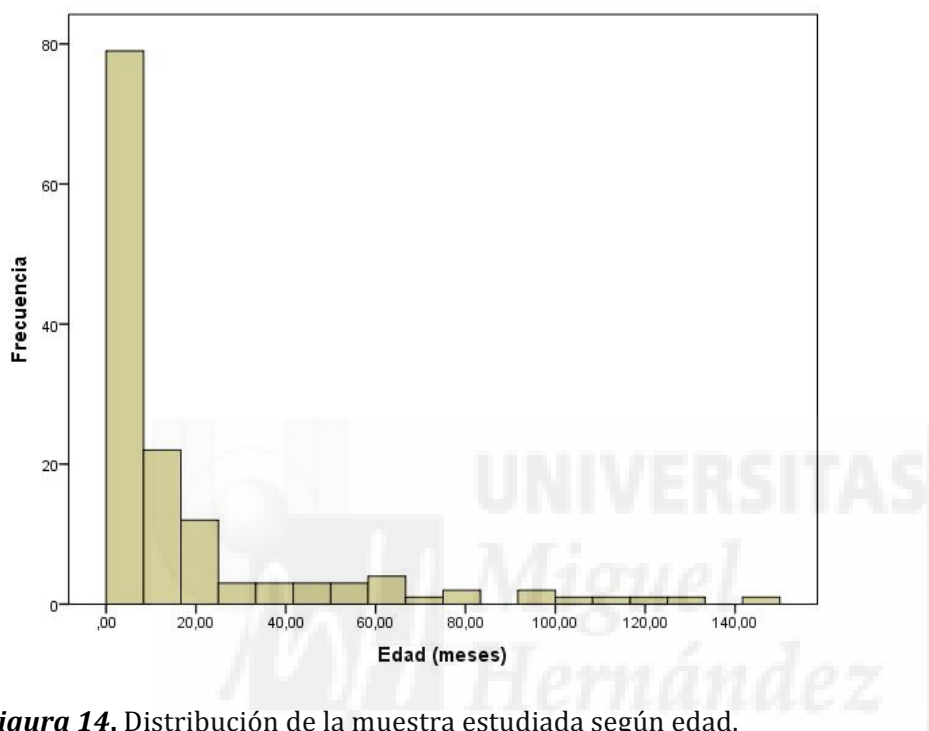
**Tabla 11.** Descripción de las alteraciones gammagráficas y su asociación con alteraciones ecográficas

ALTERACIÓN GAMMAGRÁFICA	N (%)	ALT ECO
Defecto único de captación en polo superior	12 (38,7%)	8 (66,7%)
Defecto único de captación en polo inferior	5 (16,1%)	3 (60%)
>1 defecto de captación	6 (19,4%)	3 (50%)
Disminución global del tamaño y captación renal	8 (25,8%)	4 (50%)

**Tabla 12.** Función renal relativa (o diferencial) calculada mediante gammagrafía y su asociación con alteraciones ecográficas

FUNCIÓN RENAL RELATIVA	N (%)	ALT ECO
≤10% (de 50/50 a 45/55)	21 (67,8%)	11 (52,4%)
11-30% (de 44,5/55,5 a 35/65)	5 (16,1%)	1 (20%)
>30% (>35/65)	5 (16,1%)	5 (100%)

La edad gestacional de la muestra estudiada presentó una mediana de 39,0 semanas (IQ 2,0); con un peso al nacimiento de mediana de 3255 g (IQ 562). El 59% eran mujeres (n=82) y el 41% varones (n=57). En cuanto a la distribución según edad, 14 niños (10%) tenían entre 16 y 30 días, 19 (13,7%) entre 1 y 3 meses, 27 niños (19,4%) entre 3 y 6 meses, y 79 (56,8%) tenían >6 meses. Tan solo 14 niños (10%) fueron >5 años (Figura 14).



**Figura 14.** Distribución de la muestra estudiada según edad.

Debido a los cambios en los protocolos de manejo de la ITU en niños, se han modificado los criterios de ingreso hospitalario, por lo que la media en la edad de ingreso es más baja en los últimos años (curiosamente en los últimos 5 años no hay ingresos en niños mayores de 5 años).

27 niños tenían antecedentes personales relevantes: 9 cistitis de repetición, 6 anomalías anatómicas (1 malposición renal y 5 dobles sistemas pieloureterales), 5 ectasias pieloureterales en estudio, 3 RVU de alto grado ya conocido, 2 niños con espina bífida, 2 sepsis por germen gram negativo, 1 vejiga neurógena y 1 proceso obstructivo (una estenosis de la unión pieloureteral). Dos de ellos tenían cistitis de repetición con otra alteración, un doble sistema y una espina bífida.

5 niños tenían antecedentes familiares de enfermedad renal: 2 RVU de alto grado, 1 riñón displásico y 2 transplantados renales.

En la siguiente tabla (Tabla 13) se muestran resumidos los datos clínicos recogidos durante el ingreso.

**Tabla 13.** Resultados estadísticos descriptivos de los datos recogidos en el momento del ingreso hospitalario (n=139)

VARIABLE (UNIDADES)	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Edad (meses)	0	148	18,3	28,5
Grado fiebre <sup>1</sup>	0	3	2,4	0,8
Días fiebre <sup>2</sup>	0	3	1,6	0,9
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0	47,7	9,9	7,9
Leucocitos en orina/mcL	10	25195	3221	4968
Leucocitos en sangre (x10 <sup>6</sup> /L)	6400	40700	18066	6142
Neutrófilos (x10 <sup>6</sup> /L)	1014	31583	10448	5240
Neutrófilos (%)	13,7	88,4	56,1	16,9

<sup>1</sup> 0: afebril; 1: 37-37,9°C; 2: 38-38,9°C; 3: >39°C  
<sup>2</sup> 0: ausencia de fiebre; 1: ≤24h; 2: 25-48h; 3: >48h

4 niños (2,8%) acudieron a urgencias sin fiebre y 10 (7,2%) tan solo con febrícula. De los niños que presentaron fiebre o febrícula, el 57,8% consultaron en urgencias en las primeras 24 horas de evolución de la misma.

El 35,2% tenían nitritos positivos, 67,6% >15.000 leucocitos, 23,7% una neutrofilia >70% y el 90,6% una PCR >2 mg/dL.

*E. coli* fue con diferencia el patógeno causal más prevalente de las ITU, con un 88,5% de los aislamientos, siendo esta prevalencia más acusada en las niñas. De forma minoritaria aparecen otras enterobacterias como *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Raoultella*, *Proteus* o *Enterobacter*, otros gram negativos como *Pseudomonas* (los 3 aislamientos fueron en lactantes mujeres sin enfermedad previa conocida), y *Enterococcus faecalis* como único gram positivo, que apareció en un niño de 2 meses y otro de 9 años (Tabla 14).

**Tabla 14.** Aislamientos en los urocultivos en el total de la muestra y por sexo.

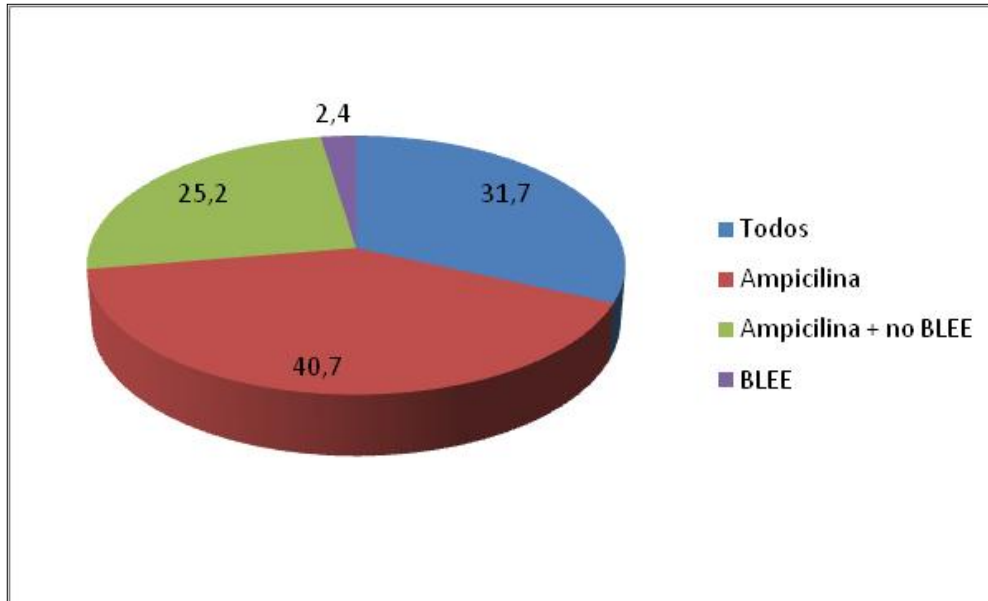
GERMEN	TOTAL N (%)	NIÑOS N (%)	NIÑAS N (%)	P*
<i>Escherichia coli</i>	123 (88,5)	48 (84,2)	75 (91,5)	0,188
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (3,5)	3 (5,3)	2 (2,4)	NC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2,2)	0	3 (3,6)	NC
<i>Citrobacter spp</i>	2 (1,4)	2 (3,5)	0	NC
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1 (0,7)	1 (1,7)	0	NC
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1,4)	1 (1,7)	1 (1,2)	NC
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1,4)	1 (1,7)	1 (1,2)	NC
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,7)	1 (1,7)	0	NC

\*Test Chi-cuadrado; NC: no corresponde

*E. coli* fue sensible a todos los antibióticos en el 31,7% de los casos, resistente solo a ampicilina en el 40,7%, resistente a ampicilina y al menos otro antibiótico, pero no productora de BLEE, en el 25,2%, y productora de BLEE en el 2,4% (Figura 15). Estos 3 aislamientos de *E. coli* BLEE se produjeron en niños de diferentes edades (3 y 18 meses y 5 años) y sin patología de base conocida.

Se solicitó hemocultivo en el 72,9% de los casos, de los que tan solo 1 (0,9%) fue positivo. Este niño evolucionó de forma satisfactoria.

En 12 (85,7%) de los 14 niños menores de un mes se utilizó biterapia antibiótica, bien ampicilina + gentamicina (5), bien ampicilina + cefotaxima (7). En 6 (31,5%) de los 19 niños >30 días y <3 meses se utilizó también biterapia, y en los 13 (68,5%) restantes monoterapia (7 con gentamicina y 4 con cefotaxima). Los 10 niños de 3 meses, se reparten a partes iguales el tratamiento en monoterapia con gentamicina o cefotaxima. A partir de esta edad (96 niños), predomina ampliamente el uso de la gentamicina (75,0%).

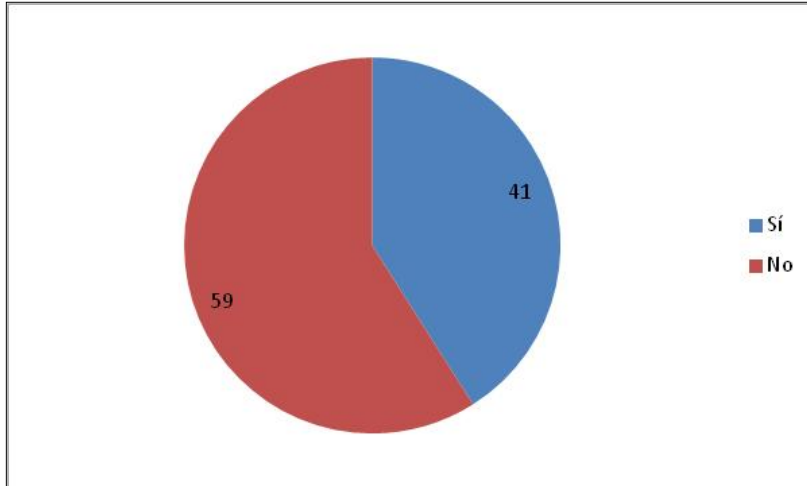


**Figura 15.** Sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli*. Abreviaturas: BLEE: cepa productora de betalactamasas de espectro extendido.

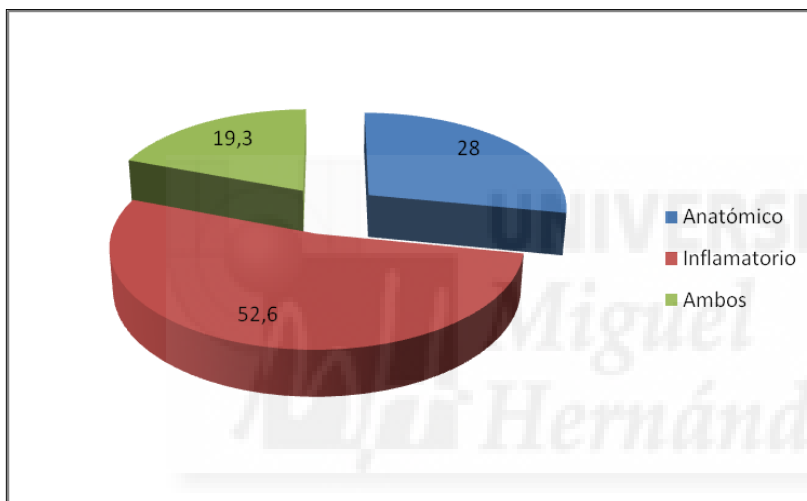
130 (93,5%) niños fueron dados de alta con tratamiento antibiótico oral. 7 de los 9 niños que no llevaron antibiótico al alta fueron menores de 1 mes, niños que en muchas ocasiones completan todo el tratamiento en el hospital de forma intravenosa.

El antibiótico oral más utilizado fue amoxicilina-clavulánico (49,2%), seguido de cefuroxima-axetilo (20%) y las cefalosporinas de 3ª generación (19,2%), ceftibuteno y cefixima, sin apreciarse diferencias por rangos de edad.

La ecografía detectó algún tipo de alteración en el 41% de los niños (57), 11,5% (16) de carácter únicamente anatómico (doble sistema pieloureteral, ectasia pielocalicial y/o ureteral), 21,6% (30) de carácter inflamatorio (aumento del tamaño renal, pérdida de la diferenciación córtico-medular) y 7,9% (11) con hallazgos de ambas categorías (Figuras 16 y 17).



**Figura 16.** Niños con alteraciones ecográficas.



**Figura 17.** Diagrama con las alteraciones encontradas en la ecografía.

En el 71,9% de los casos se realizó una CUMS, que fue normal en el 74%, detectó RVU grados I-II (leve) en el 11% y RVU grados III-IV-VI (moderado y grave) en el 15%. De estos últimos el 60% desarrolló cicatrices renales apreciadas en la gammagrafía renal diferida.

Cabe destacar el discreto papel de la ecografía para detectar los RVU de moderado y alto grado, ya que de los 15 niños con RVU grados III-V, el 20% presentó ecografías normales durante su ingreso.

De los 31 niños que presentaron cicatrices, en 20 se realizó CUMS y en 9 (45%) de ellos se detectó RVU de moderado y alto grado (III-V).

## 5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

En el análisis bivalente de la asociación de lesión gammagráfica en fase diferida (cicatriz renal) con las diferentes variables recogidas al ingreso, se diferencia entre las cuantitativas y las cualitativas.

### 5.2.1. Análisis de las variables cuantitativas

En las siguientes tablas se muestran los valores de las variables cuantitativas analizadas mediante mediana e intervalo intercuartílico (P25-P75) en los dos grupos, con gammagrafía normal y alterada, así como los valores de p mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, al no presentar las variables una distribución normal (Tablas 15, 16, 17, 18 y 19).

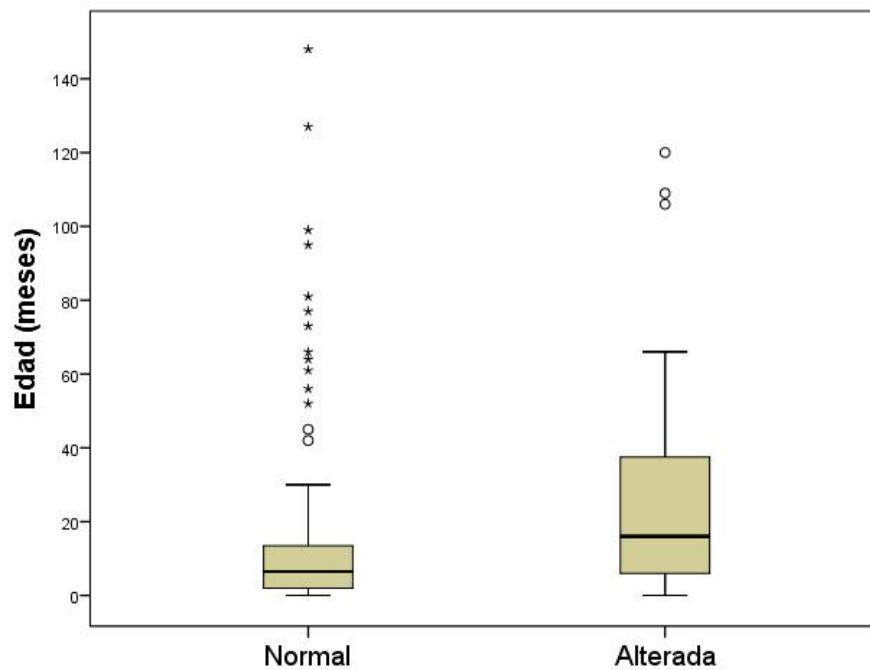
**Tabla 15.** Valores de los parámetros al nacimiento y edad de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

VARIABLE	DMSA (MEDIANA + IQ)		p*
	Normal	Alterada	
EG	39,0 (2,0)	39,0 (1,0)	0,147
PN	3255 (575)	3255 (545)	0,803
Edad (meses)	6,5 (11,8)	16,0 (33,0)	<b>0,012</b>

\*Test U de Mann-Whitney

En la siguiente figura se observa gráficamente las diferencias significativas en la asociación entre la edad de presentación de la ITU y la aparición de lesiones en la gammagrafía (Figura 18).





**Figura 18.** Diferencia de edad al ingreso entre los niños con gammagrafía normal y alterada (p=0,012).

**Tabla 16.** Grado de fiebre y su duración en los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

VARIABLE	DMSA (MEDIANA + IQ)		p*
	Normal	Alterada	
Fiebre <sup>1</sup>	3,0 (1,0)	3,0 (1,0)	0,402
Duración de la fiebre <sup>2</sup>	1,0 (2,0)	1,0 (1,0)	0,562

<sup>1</sup> 0: afebril; 1: 37-37,9°C; 2: 38-38,9°C; 3: ≥39°C  
<sup>2</sup> 0: ausencia de fiebre; 1: ≤24h; 2: 25-48h; 3: >48h  
 \*Test U de Mann-Whitney

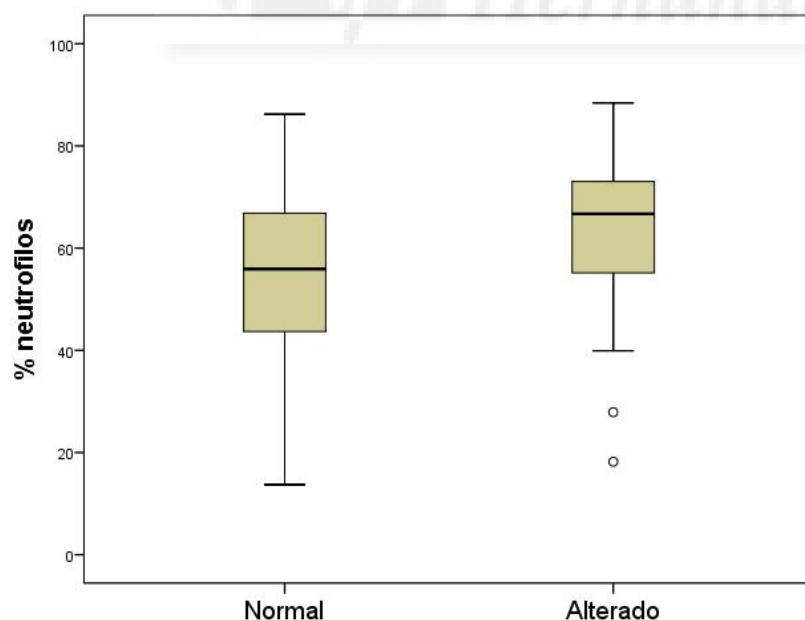
Cabe destacar que hubo 14 niños sin fiebre en el momento del diagnóstico ( $T^a < 38^\circ\text{C}$ ), de los cuales 7 (50%) presentaron lesiones en la gammagrafía renal en fase diferida.

**Tabla 17.** Valores de los parámetros analíticos en sangre y orina de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

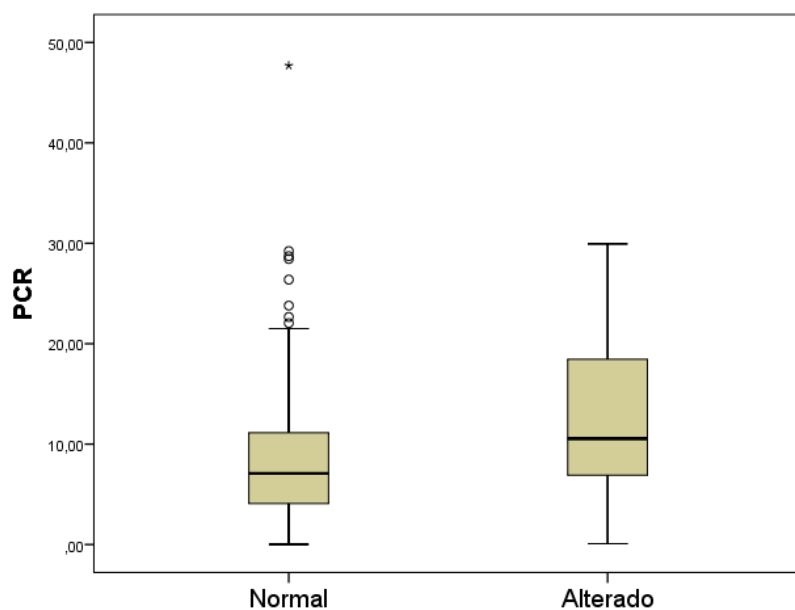
VARIABLE	DMSA (MEDIANA + IQ)		p*
	Normal	Alterada	
Leucocitos en orina/mcL	1183 (3523)	1160 (1447)	0,131
Leucocitos en sangre (x10 <sup>6</sup> /L)	17200 (7275)	16400 (9000)	0,839
% Neutrófilos	55,9 (23,5)	66,7 (18,4)	0,023
Neutrófilos totales (x10 <sup>6</sup> /L)	10085 (5740)	10568 (7999)	0,213
PCR (mg/dL)	7,1 (7,3)	10,5 (11,8)	0,034

\*Test U de Mann-Whitney

Con el fin de mostrar gráficamente las diferencias significativas en los parámetros analíticos, se han realizado las representaciones del porcentaje de neutrófilos y el valor de la PCR en las siguientes figuras (Figuras 19 y 20).



**Figura 19.** Porcentaje de neutrófilos en los niños con gammagrafía normal y alterada (p=0,023).



**Figura 20.** Valor de PCR en los niños con gammagrafía normal y alterada (p=0,034).

**Tabla 18.** Días de duración del antibiótico tanto intravenoso como vía oral de los niños con gammagrafía normal y alterada

VARIABLE	DMSA (MEDIANA + IQ)		p*
	Normal	Alterada	
Duración ATB iv	4,0 (2,0)	5,0 (4,0)	0,115
Duración ATB vo	6,0 (2,0)	5,0 (3,0)	0,055

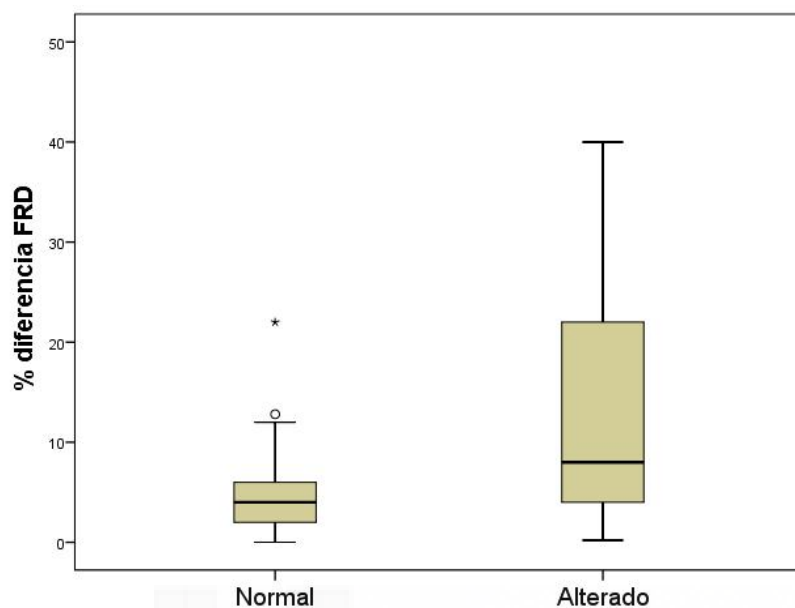
\*Test U de Mann-Whitney

**Tabla 19.** Tiempo en la realización de la gammagrafía y diferencias en la FRR

VARIABLE	DMSA (MEDIANA + IQ)		p*
	Normal	Alterada	
Tiempo en realizar DMSA (meses)	8,0 (5,0)	7,0 (6,0)	0,886
Diferencia en la FRR (%)	4,0 (4,0)	8,0 (18,0)	<b>&lt;0,001</b>

\*Test U de Mann-Whitney

Estas diferencias en la FRR parecen obvias, ya que si existe alteración gammagráfica habrá en mayor o menor medida afectación de la función renal (Figura 21).



**Figura 21.** Diferencia en el porcentaje de función renal relativa entre los niños con gammagrafía normal y alterada ( $p < 0,001$ ).

### 5.2.2. Análisis de las variables cualitativas

En las siguientes tablas se representan los porcentajes de las distintas variables cualitativas y su estudio bivalente mediante el test de la Chi-cuadrado (Tablas 20-32).

**Tabla 20.** Porcentajes según sexo de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada.

	DMSA normal	DMSA alterada
Varón	46 (80,7%)	11 (19,3%)
Mujer	62 (75,6%)	20 (24,4%)

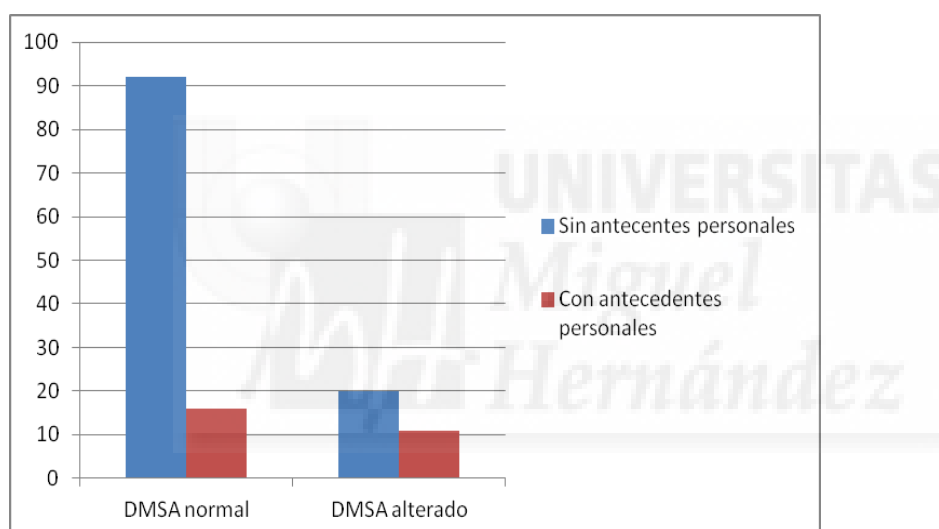
Chi-cuadrado= 0,503;  $p=0,478$

**Tabla 21.** Porcentajes de los antecedentes personales de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
Sin antecedentes personales	92 (82,1%)	20 (17,9%)
Con antecedentes personales	16 (59,2%)	11 (40,8%)

**Chi-cuadrado= 6,574; p=0,010; OR 3,2 IC 95% (1,3-7,8)**

En la siguiente figura podemos ver de forma más gráfica estas diferencias entre los niños con y sin antecedentes personales (Figura 22).



**Figura 22.** Distribución de la muestra sin y con alteraciones gammagráficas según la presencia de antecedentes personales.

**Tabla 22.** Porcentajes de antecedentes familiares de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
Sin antecedentes familiares	105 (78,3%)	29 (21,7%)
Con antecedentes familiares	3 (60,0%)	2 (40,0%)

Chi-cuadrado= 0,937; p=0,333

**Tabla 23.** Porcentajes de nitritos en orina positivos y negativos en los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
Negativo	68 (75,5%)	22 (24,5%)
Positivo	40 (81,6%)	9 (18,4%)

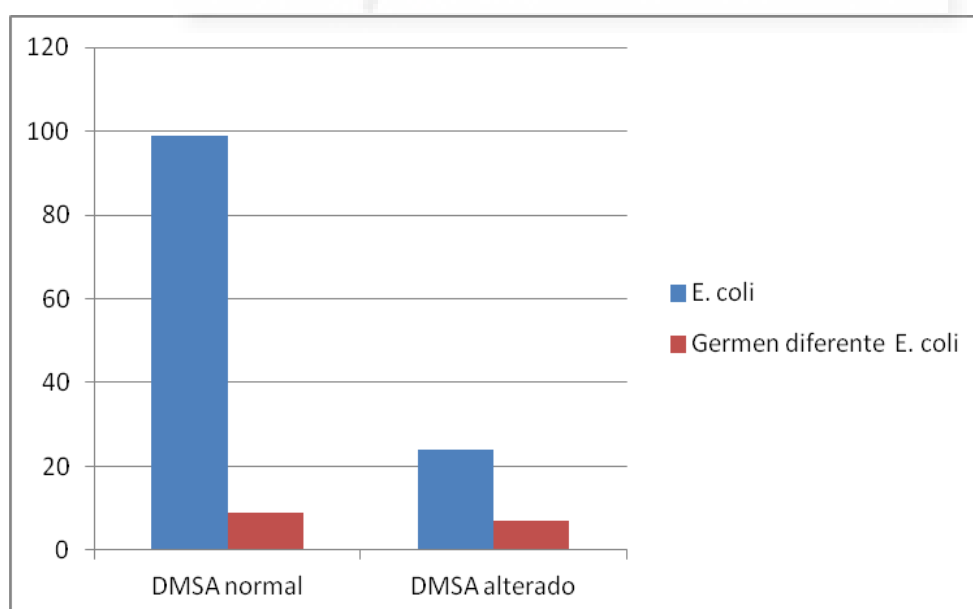
Chi-cuadrado= 0,676; p=0,411

**Tabla 24.** Porcentajes de presencia de *Escherichia coli* en el urocultivo de los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
<i>E. coli</i>	99 (80,5%)	24 (19,5%)
Germen diferente <i>E. coli</i>	9 (56,2%)	7 (43,8%)

**Chi-cuadrado= 4,800; p=0,028; OR 3,2 IC 95% (1,1-9,5)**

En la siguiente figura podemos ver de forma más gráfica estas diferencias entre las ITU causadas por *E. coli* y las causadas por otros gérmenes (Figura 23).



**Figura 23.** Distribución de la muestra sin y con alteraciones gammagráficas según la presencia de *Escherichia coli* o de otros gérmenes.

**Tabla 25.** Porcentajes de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
No resistencia	33 (84,6%)	6 (15,4%)
Resistencia a ampicilina	41 (82,0%)	9 (18,0%)
Resistencia a >1 antibiótico, no BLEE	23 (74,2%)	8 (25,8%)
Productora de BLEE	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Chi-cuadrado= 6,289; p=0,179		

**Tabla 26.** Antibiótico intravenoso seleccionado durante el ingreso

	DMSA normal	DMSA alterada
Amoxicilina-clavulánico	3	0
Amoxicilina-clavulánico + gentamicina	1	0
Amikacina	0	1
Ampicilina + cefotaxima	7	1
Ampicilina + gentamicina	10	0
Cefotaxima	16	8
Cefotaxima + amikacina	1	0
Ceftacidima	1	0
Ceftacidima + gentamicina	1	1
Ceftriaxona	1	0
Gentamicina	65	20
Imipenem	0	1
No antibiótico	2	0
Chi-cuadrado= 14,911; p=0,246		

**Tabla 27.** Antibiótico oral utilizado al alta del niño

	DMSA normal	DMSA alterada
Amoxicilina-clavulánico	51	13
Amoxicilina	5	2
Cefalexina	1	0
Cefixima	17	6
Ceftibuteno	2	0
Cefuroxima	20	6
Cotrimoxazol	5	1
Fosfomicina	1	0
No antibiótico	6	3

Chi-cuadrado= 2,587 p=0,978

**Tabla 28.** Porcentajes de hemocultivo positivo en los niños ingresados por infección urinaria con gammagrafía normal y alterada

	DMSA normal	DMSA alterada
Negativo	80 (79,2%)	21 (20,8%)
Positivo	1 (100%)	0 (0,0%)
No realizado	27 (73,0%)	10 (27,0%)

Chi-cuadrado= 0,897; p=0,639



**Tabla 29.** Niños con alteraciones ecográficas en la fase aguda

	DMSA normal	DMSA alterada
No	68 (82,9%)	14 (17,1%)
Sí	40 (70,2%)	17 (29,8%)

Chi-cuadrado= 3,155; p=0,076

**Tabla 30.** Niños con alteraciones inflamatorias en la ecografía

	DMSA normal	DMSA alterada
No	90 (80,4%)	22 (19,6%)
Sí	18 (66,7%)	9 (33,3%)

Chi-cuadrado= 2,353; p=0,125

**Tabla 31.** Niños con alteraciones anatómicas en la ecografía

	DMSA normal	DMSA alterada
No	79 (80,6%)	19 (19,4%)
Sí	29 (70,7%)	12 (29,3%)

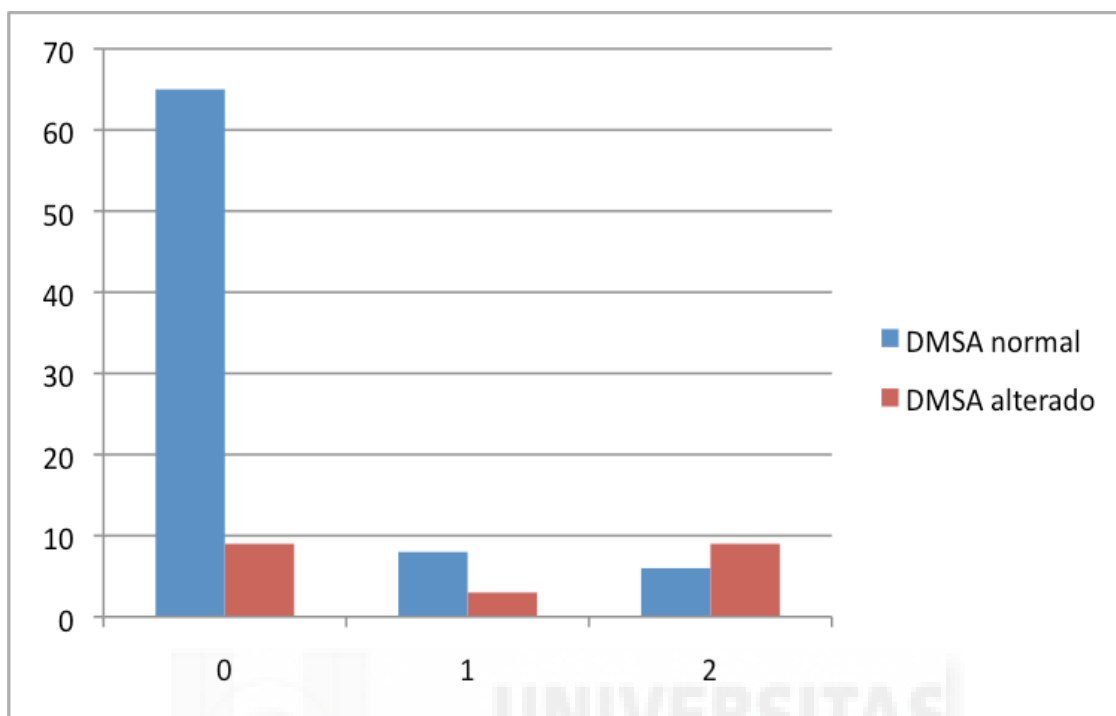
Chi-cuadrado= 1,629; p=0,202

**Tabla 32.** Hallazgos en la CUMS en relación con el RVU

	DMSA normal	DMSA alterada
Normal	65 (87,8%)	9 (12,2%)
RVU Leve (I-II)	8 (72,7%)	3 (27,3%)
RVU Moderado y grave (III-V)	6 (40,0%)	9 (60,0%)

Chi-cuadrado=17,497 ; p <0,001

Estas diferencias significativas en los resultados de la CUMS se representan gráficamente en la siguiente figura (Figura 24).



**Figura 24.** Distribución de la muestra según el grado de RVU (0: ausencia de RVU; 1: RVU grados I y II; 2: RVU grados III, IV y V).

### 5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

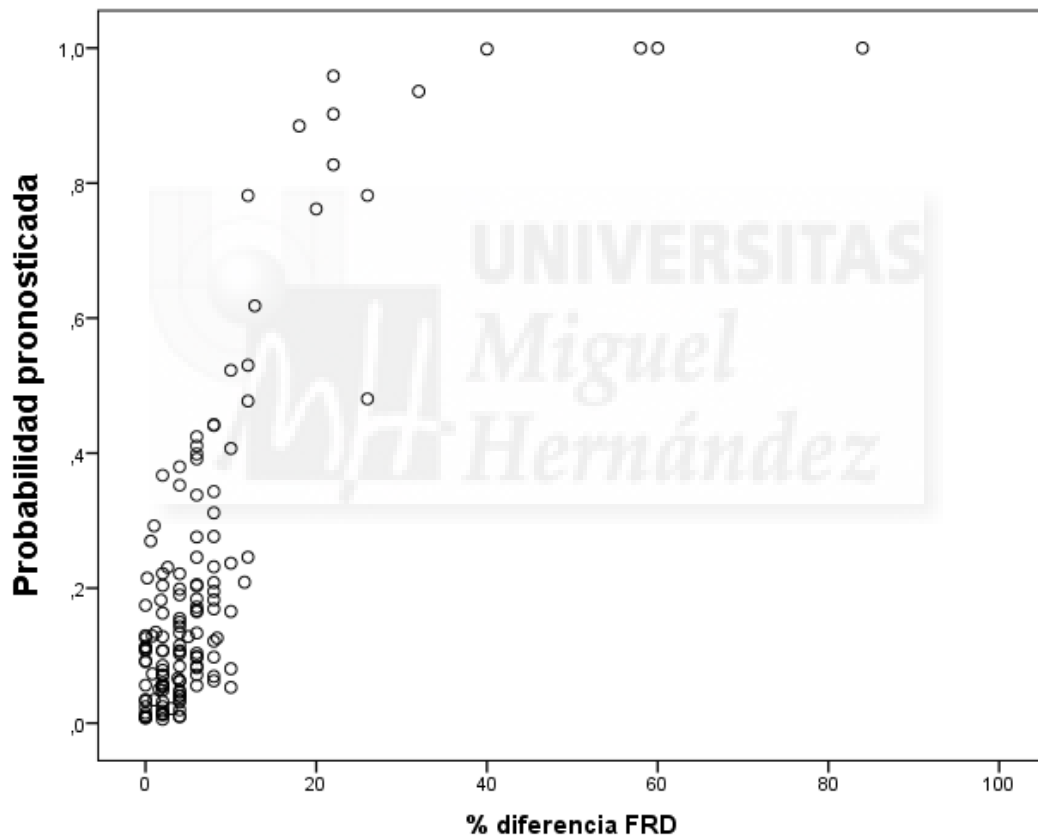
Con el fin de determinar los posibles factores de confusión, se han escogido para el estudio aquellas variables a las que el análisis bivalente otorga posibilidades de ser influyente, seleccionando únicamente aquellas que presentan una  $p < 0,250$ . Estas variables son EG ( $p=0,147$ ), edad al ingreso ( $p=0,012$ ), leucocitos en orina ( $p=0,131$ ), porcentaje de neutrófilos ( $p=0,023$ ), neutrófilos totales ( $p=0,213$ ), PCR ( $p=0,034$ ), antecedentes personales ( $p=0,010$ ), presencia de *E. coli* o de un germen distinto ( $p=0,028$ ), alteraciones ecográficas ( $p=0,076$ ), hallazgos en la CUMS ( $p < 0,001$ ) y diferencia en la FRR ( $p < 0,001$ ).

Tras seleccionar estas variables quedan para el análisis 91 pacientes, de los que 19 tienen lesión gammagráfica. Los resultados quedan reflejados en las siguientes tablas y figuras (Tabla 33 y Figuras 25 y 26)

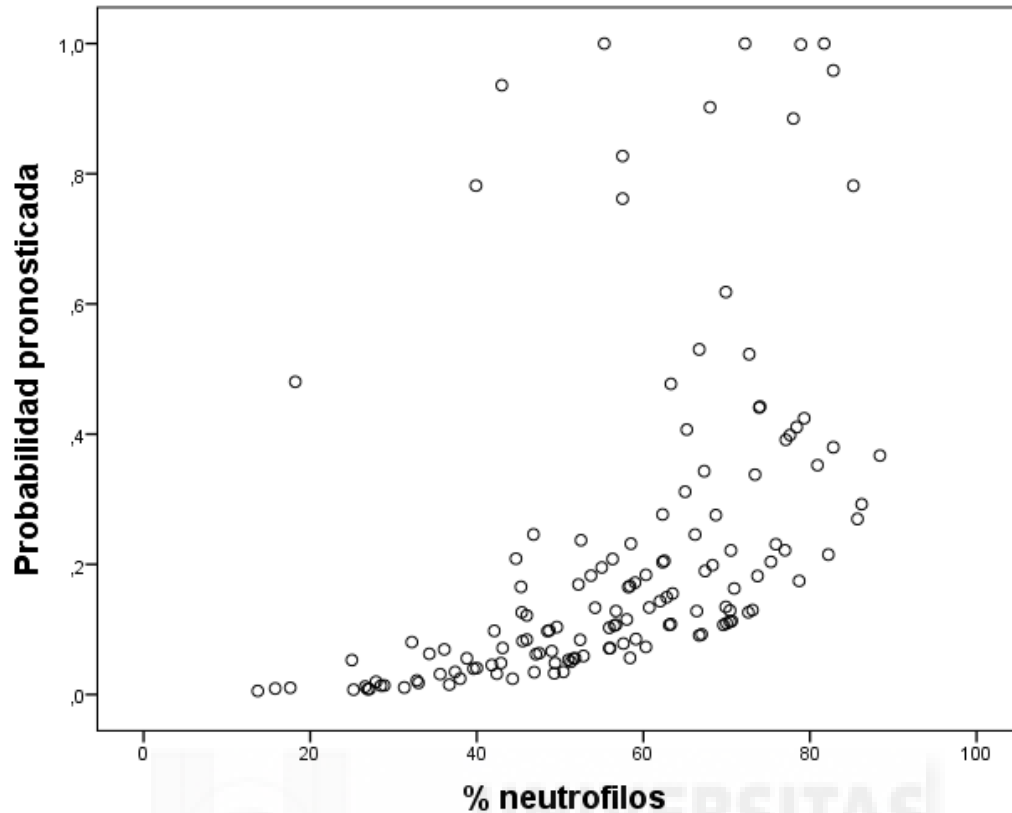
**Tabla 33.** Análisis de regresión logística binaria de gammagrafía alterada frente al porcentaje de neutrófilos en sangre y la diferencia de la función renal relativa

VARIABLE	EXP (B) (IC95%)	P
% neutrófilos	1,064 (1,013-1,119)	0,014
Diferencia FRR (%)	1,224 (1,085-1,380)	<0,001

**Chi-cuadrado=36,239; p<0,001**



**Figura 25.** Variación de la probabilidad pronosticada según el modelo de regresión logística binaria de gammagrafía alterada en relación a la diferencia en la función renal relativa o diferencial (en porcentaje).



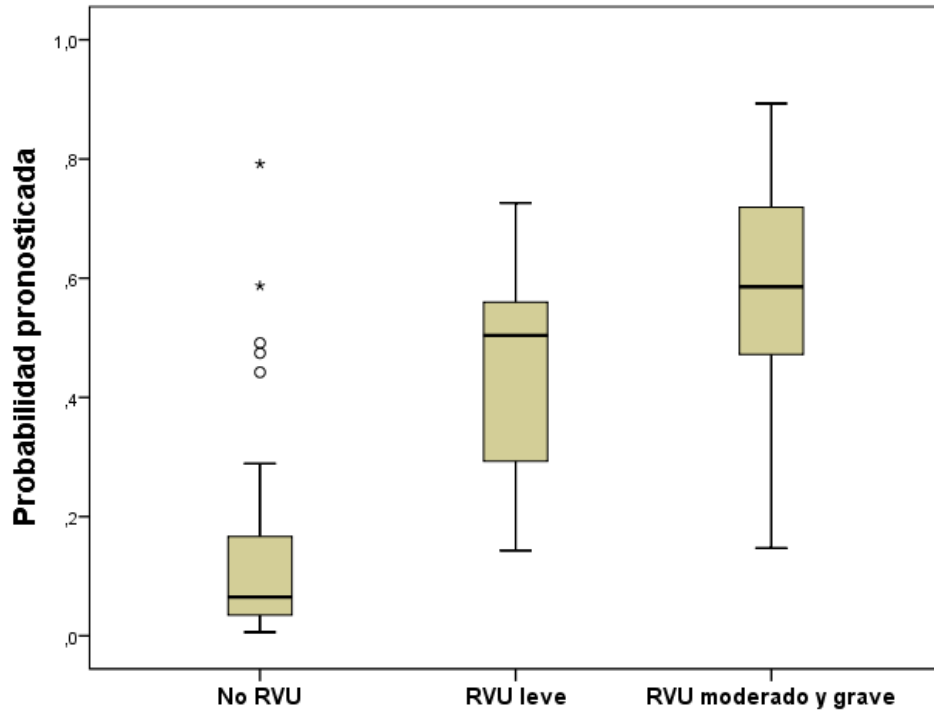
**Figura 26.** Variación de la probabilidad pronosticada según el modelo de regresión logística binaria de gammagrafía alterada en relación al porcentaje de neutrófilos.

Dado que parece evidente que cuando hay una lesión en el DMSA pueden existir diferencias entre la funcionalidad de ambos riñones (FRR) y que, incluso, podría estar incluida en la propia definición de alteración del DMSA, se ha realizado también este análisis multivariante mediante regresión logística bivariada, eliminando esta variable (Tabla 34 y Figuras 27 y 28).

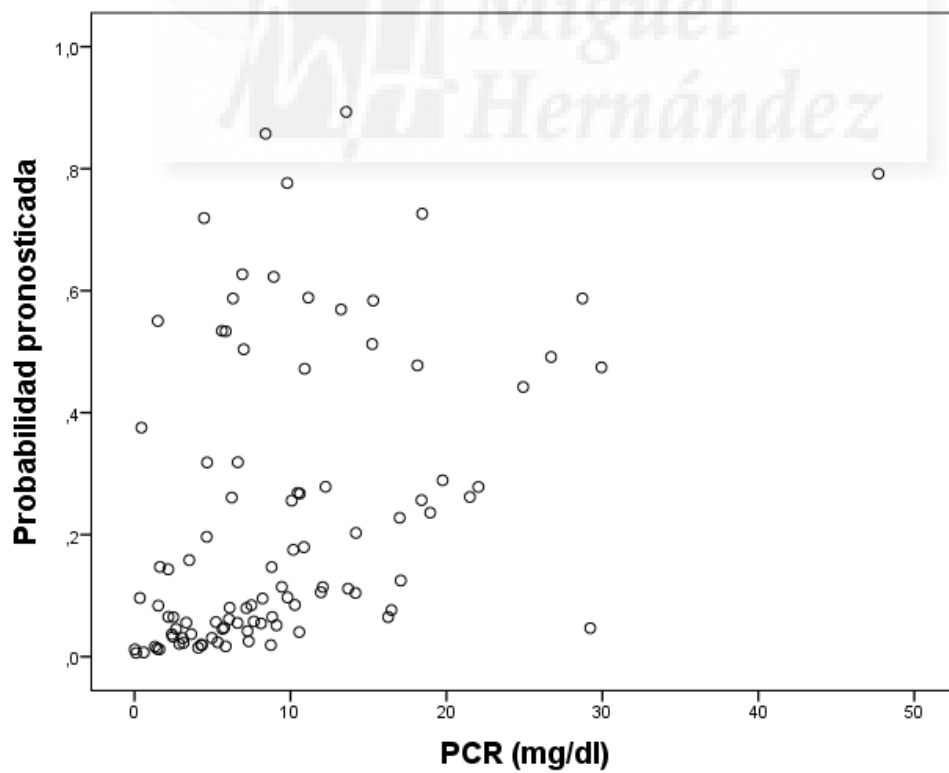
**Tabla 34.** Análisis de regresión logística binaria de gammagrafía alterada frente a la presencia de RVU, porcentaje de neutrófilos en sangre y PCR.

VARIABLE	EXP (B) (IC95%)	P
RVU	3.925 (1.827-8.436)	<0,001
% neutrófilos	1,054 (1,008-1,102)	0,021
PCR	1,078 (1,001-1,161)	0,047

**Chi-cuadrado 27,365; p<0,001**



**Figura 27.** variación de la probabilidad pronosticada según el modelo de regresión logística binaria de gammagrafía alterada en relación al grado de RVU.



**Figura 28.** Variación de la probabilidad pronosticada según el modelo de regresión logística binaria de gammagrafía alterada en relación a la PCR.



## 6. DISCUSIÓN







## 6.1. RESUMEN DE NUESTROS RESULTADOS

En nuestro estudio un 22,3% de los niños ingresados por ITU en nuestro hospital, desarrollaron cicatrices renales demostradas por gammagrafía renal realizada más allá de los 6 meses tras el episodio agudo. Sin embargo, si tomamos como referencia la diferencia de función gammagráfica entre ambos riñones, tan solo 10 de los 139 niños (7,2%) asociaron una diferencia significativa (>10%).

En cuanto a su localización, las lesiones fueron ligeramente más prevalentes en el riñón izquierdo (58,1%). Estas lesiones fueron unifocales en el 54,8% de los casos (de forma predominante en el polo superior), multifocales en el 19,4% y con afectación global en el 25,8%.

Se realizó una ecografía en fase aguda en todos los niños, apareciendo alteraciones ecográficas durante el ingreso en el 41% de los casos (anatómicas, inflamatorias o mixtas). De ellos, casi un tercio (29,8%) desarrolló posteriormente cicatrices renales (17 de 57 niños).

De los 31 niños que desarrollaron alteraciones gammagráficas, casi la mitad (45,2%) no habían presentado alteraciones ecográficas durante su ingreso, aunque en los 5 niños con lesiones más graves (diferencia en la FRR >30%) sí que se identificaron alteraciones ecográficas en la fase aguda.

Se realizó CUMS en el 71,9% de los niños, que detectó RVU de bajo grado (I-II) en el 11% y RVU de moderado-alto grado (III-IV-VI) en el 15%. De estos últimos el 60% desarrolló cicatrices renales objetivadas en la gammagrafía renal diferida.

En el análisis bivariante los factores que se relacionaron de forma significativa con estas lesiones fueron la edad (a mayor edad mayor riesgo), la presencia de antecedentes personales de enfermedad renal, el porcentaje de neutrófilos y la PCR (ambos de forma directamente proporcional), la ITU por un germen diferente a *E. coli* y la presencia de RVU (mayor riesgo cuanto más grave es el RVU).

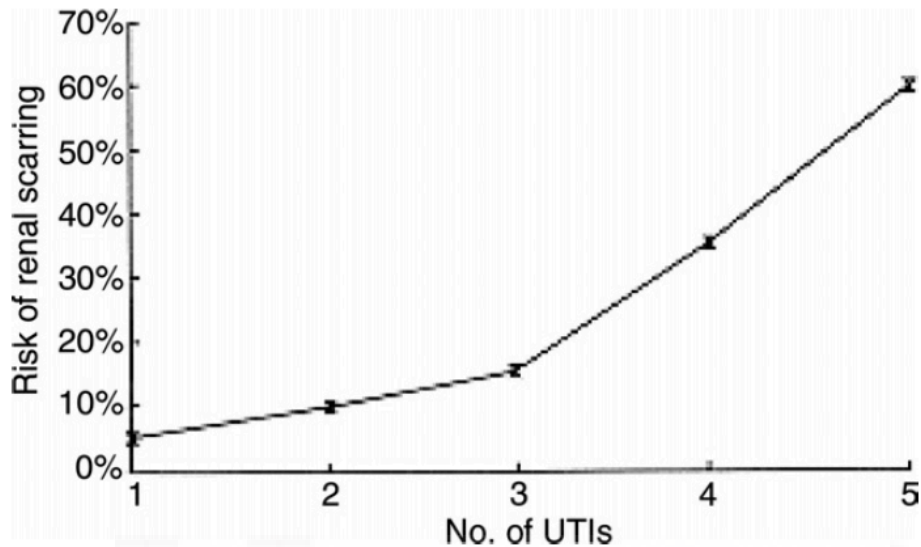
En el análisis multivariante, obtuvieron significación los antecedentes personales, el porcentaje de neutrófilos y la presencia de RVU.

## **6.2. COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON BIBLIOGRAFÍA EXISTENTE**

Resulta difícil comparar nuestros resultados con los de otros estudios por:

1. La edad. En nuestro estudio se incluyen todos los pacientes menores de 15 años, mientras que otros autores incluyen únicamente a niños menores de 3 años (Hoberman, 2003; Doganis, 2007; Lee, 2012; Massanyi, 2013; Karavanaki, 2017; Rodríguez, 2017) o tan solo a los más mayores (Ataei, 2005; Hung, 2016).
2. La falta de homogeneidad en la nomenclatura. ITU febril no es equivalente a PNA, e ITU afebril no es equivalente a cistitis. Tal vez sería más adecuado, y así lo recomiendan la mayoría de expertos, que diferenciáramos los episodios según su riesgo de lesión crónica, en ITU de alto y bajo riesgo. Para conseguir esta uniformidad en el lenguaje, deberían existir unos criterios internacionales que definieran estos términos.
3. La falta de acuerdo en el concepto de daño renal gammagráfico. En la mayoría de las ocasiones depende únicamente de la interpretación subjetiva del radiólogo a la hora de valorar la captación renal de contraste, sin tenerse en cuenta los valiosos datos objetivos que aporta la FRR.
4. No existe consenso en el momento óptimo de realización de la gammagrafía renal en fase diferida (3, 6 ó 12 meses), de modo que se pueda afirmar que las lesiones son definitivas e irreversibles. Algunos estudios afirman que hasta un 50% de las lesiones apreciadas a los 6 meses pueden normalizarse a los 12 meses (Agras, 2007).
5. La dificultad de saber cuándo es un primer episodio de ITU y cuando es un niño que ha tenido varios episodios, lo que es un factor conocido de riesgo para desarrollar cicatrices (Jodal, 1987; Snodgrass, 2013) (Figura 29). La mayoría de estudios realizan sus análisis basados en el primer episodio “teórico” de ITU, sin embargo resulta muy difícil confirmar que un niño no ha tenido ITU previas, sobre todo en España, que es uno de los países de la Unión Europea con mayores tasas de consumo de antibióticos (Piñeiro, 2013) y por tanto, en ocasiones, ITU no diagnosticadas pueden haber sido tratadas “sin saberlo” de forma correcta con antibióticos de amplio espectro (que son los mayoritariamente utilizados).

6. En la mayoría de estudios no se menciona o no se tiene en cuenta la existencia previa de ITU afebriles, que también pueden ser determinantes en el desarrollo de lesiones renales parenquimatosas.



**Figura 29.** Relación entre la cicatrización renal y el número de ITU febriles. Gráfico obtenido del trabajo de Jodal, 1987.

A pesar de estas limitaciones, se puede comprobar que nuestros resultados son acordes a las publicaciones de similares características, tanto en el porcentaje de RVU como de cicatrices renales (Tabla 35).

En el caso de las alteraciones ecográficas se obtienen cifras mayores de las referidas en estudios previos (Tabla 35), lo que puede deberse a dos motivos:

- En este trabajo se incluyen tanto alteraciones anatómicas como aquellas parenquimatosas sugestivas de proceso inflamatorio. En la mayoría de estudios tan solo hacen referencia a los hallazgos ecográficos sugestivos de RVU (dilataciones de la vía excretora).
- De la misma manera, en este estudio se realizó la ecografía durante el ingreso, en fase aguda, mientras que en otros trabajos, esta prueba era diferida entre 1 y 8 semanas tras el episodio de ITU, lo que hace que en muchos casos los hallazgos inflamatorios ya se hayan resuelto.

**Tabla 35. Resultados de estudios con gammagrafía DMSA realizada en fase diferida en niños con infección urinaria (continúa en página siguiente)**

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	RANGO EDAD	TIPO ITU	SOLO 1 <sup>ER</sup> EPISODIO	ALT ECO	RVU	DMSA	
									TIEMPO	LESIÓN
Martín MJ.	2000	Retrospectivo	103	<10 años	F, I	Sí	67%	22,3%	6-12 meses	16,8%*
Hoberman A.	2003	Prospectivo	309	<2 años	F	Sí	12%	38,7%	6 meses	9,5%
Ataei N.	2005	Prospectivo	52	5-12 años	F, I	Sí	30,7%	21,2%	≥3 meses	20,9%*
Ajdinovic B.	2006	Prospectivo	343	<14 años	NE	NE	-	63%	6 meses	38%
Agras K.	2007	Prospectivo	105	<11 años	F	Sí	-	18,6%	6 meses	12,4%*
Doganis D.	2007	Prospectivo	278	<1 año	F, I	Sí	-	24,4%	≥5 meses	19,9%*
Karavanaki KA.	2007	Prospectivo	38	<10 años	F, I	Sí	19,3%	17,2%	6 meses	26,3%*
Montini G.	2008	Prospectivo	338	<7 años	F	Sí	-	-	12 meses	15,7%
Oh MM.	2008	Prospectivo	389	NE	F, I	Sí	-	23,9%	6 meses	15,1%*
Luk WH.	2009	Restrospectivo	583	<10 años	I	No	6,7%	23,2%	≥3 meses	9,4%
Pecile P.	2009	Prospectivo	316	<14 años	F	Sí	-	24%	6 meses	13,9%*
Herz D.	2010	Prospectivo	121	<11 años	F	Sí	-	64%	6 meses	21,5%*
Donoso G.	2012	Prospectivo	85	<10 años	I	Sí	-	13%	5-7 meses	31%

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	RANGO EDAD	TIPO ITU	SOLO 1ER EPISODIO	ALT ECO	RVU	DMSA	
									TIEMPO	LESIÓN
Lee YL.	2012	Prospectivo	213	<1 año	F, I	Sí	-	31%	6 meses	17,4%
Ghasemi K.	2013	Prospectivo	64	<10 años	I	Sí	37,5%	54%	6 meses	39%
La Scola C.	2013	Prospectivo	304	<7 años	F	Sí	13,8%	22%	12 meses	32,8%
Snodgrass WT.	2013	<i>Cross-sectional</i>	565	<18 años	F y/o VUR	No	-	-	≥3 meses	15,5%
Supavekin S.	2013	Prospectivo	67	<8 años	F, I	Sí	25,4%	34,3%	6 meses	23,4%*
Massanyi EZ.	2013	Retrospectivo	144	<2 años	F	Sí	30%	73%	≥6 meses	19,8%
Bush NC.	2015	<i>Cross-sectional</i>	618	<18 años	NE	No	17%	73,1%	≥3 meses	24,1%
Hung TW.	2016	Prospectivo	310	>2 años	F, I	Sí	33,9%	34,5%	≥6 meses	27,4%*
Rodríguez B.	2017	Retrospectivo	125	<3 años	I	Sí	22,1%	45,7%	≥6 meses	44%
Karavanaki KA.	2017	Retrospectivo	148	<2 años	F, I	Sí	30%	20,3%	6-12 meses	27,8%*
Gavilán C.	2017	Retrospectivo	139	<15 años	I	Sí	41%	26%	≥6 meses	22,3%

\*En estos trabajos se realiza DMSA en fase aguda, y si tienen alteraciones, también en fase diferida. El porcentaje de lesiones se estima asumiendo que los niños con DMSA normal en fase aguda no tendrán cicatrices renales en fase diferida.

Abreviaturas: ITU: Infección del tracto urinario; ALT ECO: alteración ecográfica; RVU: reflujo vésico-ureteral; DMSA: gammagrafía renal con DMSA; NE: no especificado; F: ITU febril; I: ITU con ingreso; RVU: niños con RVU.

En cuanto a las diferentes variables analizadas como posibles factores de riesgo asociados a la aparición de cicatrices renales:

- **Sexo:** no hay diferencias en la aparición de cicatrices renales entre niños y niñas, tal y como indican otros autores (Doganis, 2007; Lee, 2012). Sin embargo, el sexo femenino sí que se asocia con ITU recurrente (Juliano, 2013), aspecto no estudiado en nuestro trabajo.
- **Edad:** de forma clásica, aunque sin mucha evidencia científica, se ha asociado un mayor riesgo de cicatrización renal con una menor edad (sobre todo <12 meses). Sin embargo, en nuestro estudio, y de acuerdo con otros trabajos, tanto antiguos (Martín, 2000) como más recientes (Pecile, 2009; Ghasemi, 2013; Bush, 2015; Mattoo, 2016), vemos que la edad supone un factor de riesgo, lo que podría venir determinado por diferentes factores:
  - Los lactantes y niños más pequeños suelen consultar antes por la fiebre, por lo que el diagnóstico y el tratamiento es más precoz.
  - El antibiótico en estos niños pequeños habitualmente se mantiene más tiempo, tanto administrado de forma parenteral como la duración total del tratamiento (hospitalario y domiciliario).
  - A mayor edad, más tiempo para tener ITU “ocultas”, no diagnosticadas.
  - Recientes cambios en los criterios de ingreso hospitalario:
    - Todos los menores de 3 meses, y gran parte de los menores de 12 meses, reciben tratamiento parenteral.
    - En los últimos años los niños más mayores ingresan solo si presentan afectación del estado general o alguna patología subyacente.

Por tanto, en el paciente ingresado no se debería tener en cuenta la edad a la hora de solicitar pruebas complementarias, y ser considerado siempre un niño “de riesgo”, ya que si ha requerido ingreso es porque o bien es muy pequeño (<3 meses) o bien presenta otros factores (infección grave con mal aspecto general, antecedentes de RVU u otra nefro-uropatía, inmunodeficiencia, etc).

- **Antecedentes personales:** como elemento diferencial de otros estudios, se ha considerado incluir los antecedentes de ITU afebriles (denominadas comúnmente cistitis y asociadas clásicamente a un bajo riesgo de lesión parenquimatosa) como variable a estudio, obteniendo significación estadística en relación con las cicatrices renales. Por tanto, como hemos dicho antes, no solo las ITU febriles de repetición suponen un factor de riesgo de lesión parenquimatosa (Jodal, 1987; Snodgrass, 2013) (Figura 29), sino que se deben tener en cuenta también los antecedentes de ITU afebriles, que pueden estar indicando la existencia de anomalías anatómicas como el RVU o incluso PNA no diagnosticadas.
- **Presencia de fiebre:** al igual que en un reciente trabajo retrospectivo similar al nuestro (Rodríguez, 2017), encontramos que la intensidad de la fiebre supone un factor protector respecto al desarrollo de cicatrices renales, tal vez como representación de un adecuado mecanismo de respuesta frente a la infección. Sin embargo, en otros estudios, de modo opuesto, la presencia de fiebre elevada aumenta la probabilidad de afectación renal (Jakobsson, 1997; Shaikh, 2014).
- **Días de fiebre antes del inicio del tratamiento antibiótico:** no se han encontrado diferencias en la evolución de los niños según los días de fiebre previos al ingreso e inicio del tratamiento antibiótico intravenoso, de la misma manera que otros estudios recientes (Lee, 2012; Shaikh, 2014). En el estudio de Doganis y colaboradores (Doganis, 2007), aprecian diferencias en el DMSA en fase aguda (mayor porcentaje de lesión a mayor demora del inicio del tratamiento), aunque no las encuentran en la gammagrafía en fase diferida. En recientes estudios (Shaikh, 2016; Karavanaki, 2017) sí que han encontrado mayor riesgo de cicatrices renales en los niños en los que se retrasaba el tratamiento antibiótico más allá de las 72 horas.

Por lo tanto, está aún por determinar el papel en la formación de cicatrices renales tanto de la intensidad de la fiebre como el de la demora en el inicio de la antibioterapia.

- **Datos analíticos de orina:** ni la positividad de los nitritos ni presentar un mayor número de leucocitos en orina, supuso un mayor riesgo para la aparición de lesiones renales. Estos datos no se reflejan expresamente en la mayoría de estudios previos publicados, salvo en el de Rodríguez y colaboradores (Rodríguez, 2017), en el que tampoco encuentran asociación significativa.
- **Datos analíticos en sangre:** tanto la elevación de la PCR como del porcentaje de neutrófilos en fase aguda se asocia con un mayor riesgo de aparición de cicatrices renales, tal y como se demuestra en el estudio bivariante y multivariante, por encima del recuento total de leucocitos y neutrófilos.

Existe una evidente asociación entre la PCR y la neutrofilia y las infecciones bacterianas, como representación de la respuesta inflamatoria sistémica. En estudios realizados tanto en niños como en adultos, el porcentaje de neutrófilos y la ratio neutrófilos/linfocitos, se relaciona de forma fiable con el diagnóstico de infecciones bacterianas y su morbi-mortalidad, por encima del recuento total de leucocitos y de neutrófilos (Bekdas, 2014; Curbelo, 2017; Pan, 2017). Además, tanto la ratio neutrófilos/linfocitos como la PCR han demostrado su utilidad para el diagnóstico de PNA (Xu, 2014; Han, 2016), entendida como ITU con afectación renal. Por tanto, unos valores altos de PCR y de porcentaje neutrófilos parecen representar una mayor respuesta inflamatoria sistémica, mayor probabilidad de infección bacteriana (incluso de bacteriemia), mayor afectación parenquimatosa en fase aguda y, por tanto, también en fase diferida.

La PCT, no analizada en nuestro estudio ya que no se solicita de rutina en nuestro servicio, ha demostrado en múltiples estudios ser el biomarcador que más se relaciona con la afectación parenquimatosa y la aparición de cicatrices renales (Prat, 2003; Pecile, 2004; Karavanaki, 2007; Leroy, 2011; Leroy, 2013; Koufadaki, 2014; Barati, 2016; Karavanaki, 2017).



- **Germen en urocultivo:** se demuestra relación entre la aparición de lesiones y la presencia de un germen diferente a *E. coli* en el análisis bivariante, lo que no se confirma en el multivariante, probablemente porque estos gérmenes atípicos se relacionan con otros factores determinantes de lesión renal, como puede ser el RVU (Guía Española ITU, 2011). Por tanto, la presencia de gérmenes diferentes a *E. coli* debe ser un factor a tener en cuenta a la hora de valorar estos niños. Las tasas de resistencia a antibióticos de *E. coli*, así como el porcentaje de cepas BLEE (2.4% en nuestro estudio), están en consonancia con la mayor revisión sistemática publicada hasta la fecha (Bryce, 2016).
- **Alteraciones ecográficas:** el hallazgo de alteraciones ecográficas, ya fueran anatómicas, inflamatorias o mixtas, no se asoció a una mayor lesión renal posterior. Hasta un 20% de los niños con RVU grados III-V en nuestro estudio tuvieron ecografías en fase aguda normales, por lo que, aunque sabemos que la ecografía es capaz de detectar hidronefrosis asociadas a altos grados de RVU (Robinson, 2014), una ecografía normal no los descarta. La baja sensibilidad de la ecografía por sí sola en la detección del RVU ha sido referida por otros autores (Lim, 2009; LeRoy, 2010; Tsai, 2012; Juliano, 2013; Massanyi, 2013).  
Aunque pudiera parecer que esto cuestiona el papel de la ecografía, si se toma como referencia las diferencias de FRR medidas en la gammagrafía en fase diferida, la ecografía sí que fue patológica en los 5 casos con afectación grave (>30%), lo que podría indicar que la ecografía sí que es fiable a la hora de detectar alteraciones renales graves, que son las que probablemente asocien con más frecuencia secuelas a largo plazo, tales como HTA o ERC.
- **RVU:** se detectó RVU en el 26% de los niños, grados I-II (leve) en el 11% y RVU grados III-IV-VI (moderado y grave) en el 15%. La prevalencia de RVU en la bibliografía es muy variable (Tabla 35), pero se aproxima a nuestros resultados. El RVU de moderado y alto grado fue un factor de riesgo en el desarrollo de lesiones parenquimatosas renales, tanto en el estudio bivariante, como en el multivariante, y el 60% de estos niños desarrolló cicatrices renales apreciadas en la gammagrafía renal diferida.

Estos datos concuerdan con la bibliografía existente que relaciona el RVU, sobre todo el de alto grado, con la aparición de lesiones parenquimatosas renales (Hoberman, 2003; Oh, 2008; Lee, 2012; Snodgrass, 2013; Supavekin, 2013; Rodríguez, 2017). Sin embargo, también parece evidente que su presencia no es necesaria ni suficiente para desarrollar cicatrices renales (Rodríguez, 2017).

Además, no es posible a día de hoy saber cuál es el papel exacto de la ITU en estos pacientes con RVU, ya que no podemos diferenciar si estas lesiones fueron secundarias a la infección o ya estaban presentes previamente.

Como ya se ha referido anteriormente, la ecografía en los casos de RVU de moderado y alto grado, a pesar de no ser definitiva, fue patológica en el 80% de los casos, y por lo tanto es una herramienta útil para su sospecha diagnóstica.



## 6.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

### 6.3.1. Limitaciones:

- A pesar de haberse recogido los casos de 13 años consecutivos, la muestra total analizada tan solo permite el análisis multivariante de 3 posibles factores de riesgo (1 por cada 10 eventos DMSA positivos), por lo que algunos de los factores que parecen tener una incidencia sobre la aparición de cicatrices renales, tal vez no lleguen a la significación por el bajo número de casos estudiados.
- La muestra procede únicamente de niños ingresados, por lo que las conclusiones son aplicables solo a este grupo específico de pacientes con ITU que requieren ingreso y no a la población pediátrica general.
- En el 64,6% de los niños ingresados en este periodo no se realizó DMSA, motivo por el que fueron excluidos del estudio. Probablemente a los que se les realizó eran niños más pequeños, con alteraciones ecográficas o con algún factor clínico específico (mal estado general al ingreso, no respuesta al antibiótico, germen diferente a *E. coli*, etc.), por lo que los porcentajes de lesión renal pueden ser más altos que en la población general de niños ingresados por ITU.
- Amplia variabilidad en la edad de los niños del estudio, siendo difícil dividir en subgrupos debido al escaso número de casos.
- Al ser un estudio retrospectivo, algunas variables como los antecedentes personales y familiares y el grado y duración de la fiebre, dependen de la descripción de los padres, de la habilidad del entrevistador y de que consten o no en la historia clínica.
- Muchos años de estudio suponen cambios en los protocolos de actuación con diferentes criterios de ingreso, solicitud de pruebas complementarias o cambios en las terapias antibióticas de elección, además de la evidente evolución de los instrumentos de medición, como el aparataje de laboratorio o los ecógrafos.

- No se ha realizado el análisis de las posibles repercusiones clínicas de las cicatrices renales halladas durante el seguimiento de estos niños (HTA, creatinina plasmática, osmolaridad urinaria, etc.).
- Amplia variabilidad en el tiempo de realización de la gammagrafía DMSA, de 6 hasta 48 meses, si bien la gran mayoría de ellas se realizó entre los 6 y 12 meses tras la ITU (mediana de 8 meses).

### **6.3.2. Fortalezas**

- Únicamente se han tenido en cuenta para el estudio aquellos casos con ITU confirmada mediante cultivos recogidos de forma estéril (se han descartado colectores y muestras contaminadas) y con recuentos superiores a lo determinado en las guías clínicas, lo que hace que los niños incluidos en el estudio sean representativos de esta patología.
- Estudio estadístico multivariante, con lo que se elimina la interferencia de los posibles factores de confusión. Por tanto, en las variables en las que se han encontrado diferencias, existe una mayor seguridad de su influencia real sobre la variable principal.
- Se han analizado un número importante de variables, tanto clínicas, analíticas (orina y sangre) como de imagen (ecografía y CUMS), lo que unido al estudio multivariante, determina una mayor fiabilidad de los resultados en cuanto a la posible interferencia de factores de confusión no analizados.

## 6.4. IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

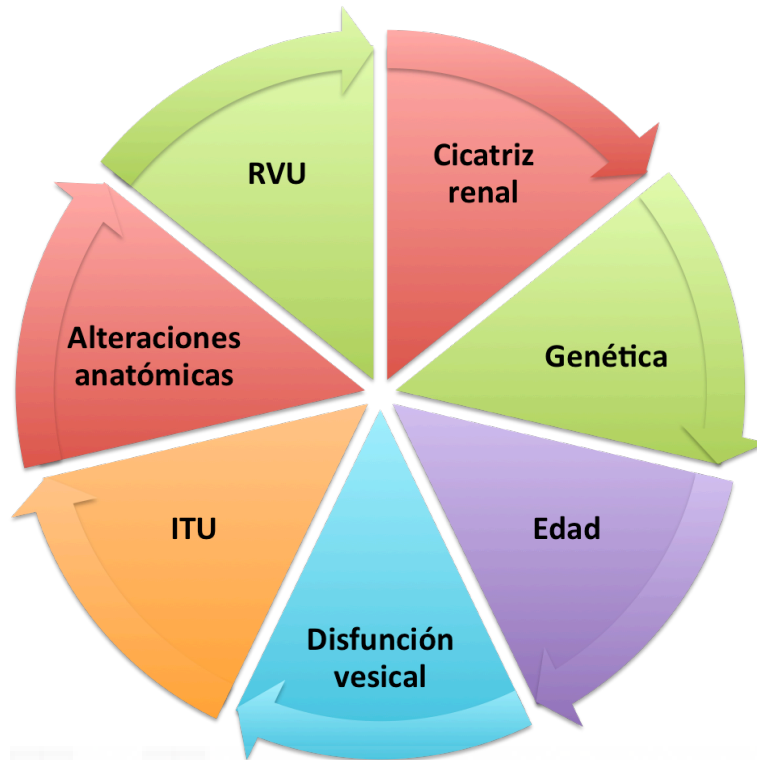
A la hora de solicitar pruebas de imagen, deberíamos pensar en aquella técnica con una buena relación coste-eficacia, que fuera indolora, segura, con escasa o nula radiación y capaz de detectar cualquier anomalía estructural significativa. Desgraciadamente ninguna de las técnicas actuales reúne todas estas características.

Coincidiendo con las aportaciones científicas acumuladas en los últimos 25 años, parece apropiado ser mucho más prudente en la indicación de pruebas invasivas en los niños con un episodio de ITU. Los avances que han contribuido a esta visión más conservadora son:

1. Desde principios de los años noventa, la ecografía prenatal ha contribuido al diagnóstico precoz de las anomalías congénitas del tracto urinario.
2. La asociación causal entre el RVU con o sin ITU, y la cicatrización renal es a día de hoy muy cuestionada.
3. La mayoría de las cicatrices renales no parecen conducir a secuelas a largo plazo tales como HTA, complicaciones durante el embarazo o ERC.
4. No se conoce el seguimiento más adecuado para pacientes pediátricos que presentan cicatrices renales, por lo que no sabemos si podemos realmente modificar el pronóstico de estos niños mediante el diagnóstico precoz de estas lesiones.

Sin embargo, tampoco podemos olvidar que las cicatrices renales en algunos casos pueden derivar en complicaciones en la edad adulta. Pero, ¿existen factores identificables durante su ingreso hospitalario que nos indiquen un mayor riesgo de desarrollar estas cicatrices? ¿podemos pronosticar qué niños tendrán lesiones graves que pueden comprometer la función renal?

De forma individual, probablemente ningún factor sea suficiente para seleccionar los niños que requieren un estudio más completo. Sin embargo, la combinación sensata de datos clínicos, analíticos y ecográficos, puede ayudarnos en esta selección (Figura 30).



**Figura 30.** Factores de riesgo de cicatrización renal. El RVU es uno de los diversos factores que ilustran la naturaleza multifactorial del manejo de la ITU y del RVU. Adaptado de García-Roig, 2012.

Por ello, no parece que la discusión deba ser cuál es la mejor secuencia diagnóstica (“Top-down” o “Bottom-up”) (Herz, 2010; Telli, 2015), sino si es realmente necesaria la búsqueda de una única secuencia diagnóstica para todos los niños con ITU.

El aumento del porcentaje de neutrófilos y de la PCR se muestran en este estudio como los parámetros analíticos más significativos, tanto en el análisis bivariante como en el multivariante, por lo que deberían tenerse en cuenta en la valoración de los niños con ITU.

Los antecedentes personales de ITU afebril y/o de alteraciones anatómicas reno-ureterales, así como la ITU por un germen diferente de *E. coli*, son datos relevantes en el estudio bivariante que también pueden ser utilizados para seleccionar estos niños de riesgo, ya que podrían indicar la presencia de otros factores de interés, como el RVU de moderado y alto grado.

Los hallazgos ecográficos, si bien no han alcanzado significación estadística, ofrecen una información valiosísima que debemos saber conjugar con el resto de parámetros clínicos y analíticos. De hecho, en ausencia de anomalías renales estructurales evidentes en estos estudios de imagen, el haber pasado una ITU en la infancia parece ser una causa poco frecuente de ERC en la edad adulta (Salo, 2011).

Probablemente, en un futuro cercano, se puedan validar escalas clínicas que reúnan todos estos datos (antecedentes personales, PCR, PCT, porcentaje de neutrófilos, germen causal, hallazgos ecográficos, presencia de RVU) facilitando la selección de los niños en los que está indicado realizar la gammagrafía renal diferida (Anexo 2).

Por otro lado, más allá de las indicaciones de la gammagrafía diferida, el momento adecuado para su realización es también motivo de controversia. Aunque 6 meses es el tiempo que se recomienda de forma habitual, probablemente retrasar esta prueba a los 12 meses podría suponer un momento más idóneo para identificar lesiones definitivas (Dietchfield, 2004; Agras, 2012; Donoso, 2012; Ghasemi, 2013).

Si bien resulta de interés realizar un adecuado diagnóstico de estas lesiones crónicas, no es menos importante la prevención de su aparición, lo que podría conseguirse mediante un diagnóstico precoz y certero de las ITU, lo que conllevaría a un mejor tratamiento y probablemente a una disminución en la incidencia de cicatrices renales (Venholá, 2010; Newman, 2013; Márquez, 2016). En referencia a esta prevención, el papel de la circuncisión es controvertido; según la Academia Americana de Pediatría los beneficios superan los riesgos por lo que estaría recomendada en todos los niños, aunque la última decisión la deja en manos de los padres (Stephens, 2014). Otros autores tan solo la recomiendan en niños con ITU febriles recurrentes o RVU de alto grado (White, 2011; Williams, 2012).

A nivel meramente práctico, podemos resumir las aportaciones de este trabajo a la actividad de nuestro servicio, en las siguientes tablas (Tablas 36 y 37).

**Tabla 36.** *Modificaciones prácticas en el manejo de los niños ingresados por infección urinaria*

---

1. La indicación de la gammagrafía renal con DMSA en fase diferida debe ser individual y viene determinada por factores clínicos, analíticos y ecográficos. El uso de escalas clínicas podría facilitar y homogeneizar estas indicaciones.
2. En niños ingresados por ITU, sin alteraciones ecográficas prenatales ni ITU previas (febriles y afebriles), con datos analíticos normales (PCR, PCT, porcentaje de neutrófilos) y con ecografía normal durante el ingreso, puede evitarse esta prueba, siendo recomendable realizar un seguimiento clínico periódico.
3. En aquellos niños en los que esté indicada su realización, si se encuentran asintomáticos y sin datos clínicos o ecográficos sugestivos de lesión renal significativa o progresiva, la gammagrafía debería diferirse a los 12 meses.
4. A la hora de la interpretación de los resultados, se debe tener en cuenta la clasificación de Goldraich de las lesiones renales gammagráficas.
5. No parece oportuno solicitar hemocultivo a todos los niños ingresados por ITU, mientras que sí que se debería solicitar siempre la PCT, ya que es el parámetro analítico con mayor relación en el diagnóstico de PNA y con el riesgo de cicatrización renal.
6. El RVU tan solo representa una variable más entre las muchas que condicionan el daño renal, por lo que su búsqueda no debe convertirse en una obsesión para el pediatra.
7. En los niños que precisen descartar la existencia de RVU (ITU de repetición o alteraciones ecográficas sugestivas), se debe valorar realizar como primera prueba diagnóstica la EC, evitando así la radiación ionizante de la CUMS.

---

*Abreviaturas:* DMSA: ácido dimercapto-succínico; ITU: infección del tracto urinario; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PNA: pielonefritis aguda; RVU: reflujo vésico-ureteral; EC: ecocistografía; CUMS: cistouretrografía miccional seriada.



**Tabla 37.** Datos en contra de la realización de la gammagrafía renal con DMSA diferida de forma universal en los niños tras una primera infección urinaria

---

1. En nuestro trabajo, tan solo aparece daño renal significativo (entendido como aquel que provoca una diferencia de FRR >10% en ausencia de lesiones bilaterales) en el 7,2% de los casos.
  2. Las lesiones apreciadas en la gammagrafía diferida tras 6 meses del episodio agudo de ITU no tienen por qué ser definitivas. Aún desconocemos cuál es el momento óptimo para la realización de esta prueba.
  3. Ignoramos el significado pronóstico de estas lesiones, pero la bibliografía actual no parece indicar que una ITU aislada en un niño previamente sano pueda producir un daño renal suficiente como para provocar una alteración en la función renal que conlleve la aparición de clínica relacionada, como puede ser HTA o ERC.
  4. La gammagrafía no permite diferenciar las lesiones adquiridas de las lesiones congénitas previamente existentes a la ITU, que son las que tienen mayor relevancia clínica.
  5. Estas alteraciones congénitas son detectadas en muchas ocasiones en las ecografías prenatales. Aquellas que no se detectan, como algunos RVU, provocan ITU de repetición (tanto febriles como afebriles). Por tanto, los hallazgos prenatales y las ITU recurrentes deben ser siempre motivo de un estudio más exhaustivo en niños con ITU.
  6. Existen algunos factores clínicos que acontecen durante la infección aguda, como pueden ser la PCT, la PCR o el porcentaje de neutrófilos, que nos pueden ayudar en la selección de niños de mayor riesgo y evitar así en muchos pacientes la realización de procedimientos innecesarios.
- 

*Abreviaturas:* FRR: función renal relativa; ITU: infección del tracto urinario; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RVU: reflujo vésico-ureteral.

## 6.5. FUTURAS INVESTIGACIONES

Resulta prioritaria la realización de estudios de cohortes, prospectivos, a largo plazo, que nos permitan establecer la relación entre la ITU en niños y el pronóstico de la función renal y aparición de HTA en la edad adulta, y así conocer realmente la implicación clínica pronóstica que tiene el haber padecido una ITU en la infancia, más allá de la existencia de RVU y lesiones parenquimatosas.

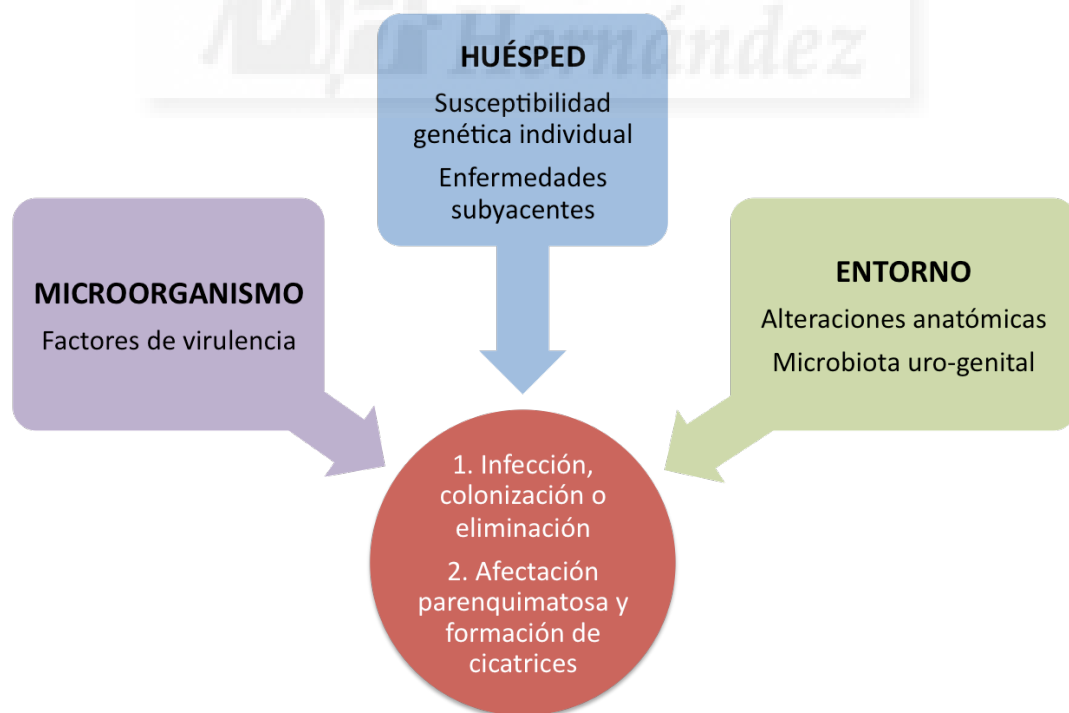
Para ello también es fundamental que los futuros estudios, multicéntricos y con muestras amplias, gradúen siempre el daño renal gammagráfico mediante alguna clasificación internacional, de la misma manera que hacemos con el RVU, con el objetivo de conocer la implicación pronóstica de cada una de las lesiones.

En nuestro estudio, de las 31 lesiones gammagráficas, según la clasificación de Goldraich, 17 (54,8%) fueron de tipo 1, 6 (19,4%) de tipo 2, 7 (22,6%) de tipo 3 (con disminución significativa del tamaño y la función renal) y tan solo 1 (3,2%) de tipo 4 (con una función del riñón afectado <10%). Si asumiéramos como de “alto grado” las tipo 3 y 4, tan solo presentarían estas lesiones un 5,8% de los niños de nuestro estudio. Teniendo en cuenta estos números, parece cuestionable la necesidad de solicitar DMSA a todos los niños ingresados por ITU.

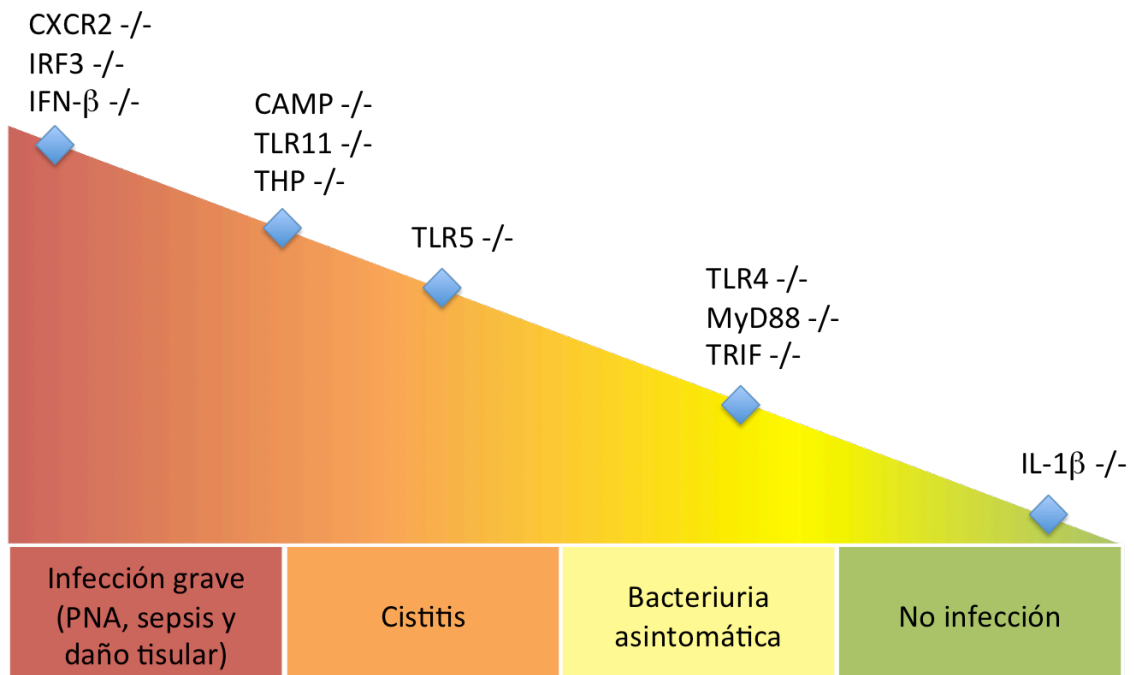
Otros aspectos que están por determinar, y que probablemente van a marcar la línea de los futuros estudios acerca de la ITU en niños:

1. Conocer el tratamiento óptimo de la ITU en cuanto a duración y selección antibiótica, tanto en las ITU febriles como en las afebriles. Las modificaciones en los patrones de resistencia de los gérmenes implicados, fundamentalmente *E. coli*, pueden marcar cambios en estas pautas.
2. Manejo terapéutico de neonatos y niños menores de 3 meses con ITU.
3. Estudios de efectividad de la EC en el diagnóstico del RVU que ayuden a esclarecer si puede ser la técnica de elección por delante de la CUMS.
4. Estudios de eficiencia de las pruebas disponibles para el diagnóstico del RVU (CUMS, CID, EC) y de las cicatrices renales (DMSA, uro-RM).
5. Avances en las pruebas de imagen que nos permitan diferenciar las lesiones parenquimatosas congénitas de aquellas secundarias a una ITU.

6. Estudio de nuevos marcadores de la inflamación, como puede ser el angiotensinógeno urinario (Kitao, 2015), que nos ayuden en el diagnóstico de la PNA sin tener que realizar un DMSA en fase aguda, así como su asociación con la aparición posterior de cicatrices renales.
7. Las diferencias genéticas, fundamentalmente en el control de la inmunidad innata, marcan la susceptibilidad de cada individuo a los uropatógenos y a la formación de cicatrices renales (Zaffannello, 2010; Ragnarsdóttir, 2011; Godaly, 2015; Hussein, 2015) (Figuras 31 y 32). El estudio de estos marcadores genéticos permitirá seleccionar a los niños de mayor riesgo.
8. Como en otras patologías, el papel de la microbiota parece jugar un papel importante en la patogenia de la ITU (Figura 31). Su mayor conocimiento y estudio puede derivar en nuevos e innovadores tratamientos y medidas de prevención con probióticos (Whiteside, 2015).
9. Dada la ausencia de medidas preventivas eficaces, son de especial interés los estudios relacionados con el desarrollo de vacunas frente a diferentes uropatógenos como *E. coli* y *Proteus mirabilis* (Nielubowicz, 2010).



**Figura 31.** Patogenia de la infección urinaria. La relación entre el huésped, el microorganismo patógeno y los factores ambientales es la que rige los resultados clínicos. Adaptado de Gupta, 2015.



**Figura 32.** Contribución de la genética a la susceptibilidad a la ITU en el modelo de ITU murino. Los estudios en el modelo murino han sido cruciales en la identificación de genes que dirigen la respuesta del huésped innata a la ITU y para definir los efectos in vivo de delecciones de un solo gen.

Se infectaron ratones con delecciones específicas de un único gen y se determinó la gravedad y las características de la infección. La enfermedad aguda más grave y el daño crónico del tejido se observaron en ratones que carecían de CXCR2, IRF3 o IFN-β. Los ratones con delecciones de THP, CAMP y TLR11 desarrollaron PNA, pero no tan grave como el grupo anterior, mientras que los ratones con ausencia de TLR5 desarrollaron cistitis. Por el contrario, los ratones deficientes de TLR4, MyD88 o TRIF tan solo presentaron bacteriuria asintomática, y los que carecían de IL-1β no llegaron siquiera a ser infectados.

Estos hallazgos ilustran la contribución de la genética a la susceptibilidad a la ITU en el modelo murino y un enfoque para encontrar genes candidatos para estudios en poblaciones humanas.

Abreviaturas: PNA, pielonefritis aguda; CAMP, péptido antimicrobiano de catelicidina; CXCR2, receptor 2 de quimioquina-CXC; IFN, interferón; IL, interleuquina; IRF, factor regulador del interferón; MyD88, proteína 88 de diferenciación mieloide; THP, proteína de Tamm-Horsfall; TLR, receptor *Toll-like*; TRIF, molécula adaptadora que contiene el dominio TIR y que induce IFN-β; ITU, infección del tracto urinario.

Gráfico adaptado de Ragnarsdóttir, 2011.

## 6.6. REFLEXIONES FINALES

Existen aún muchas dudas por resolver antes de saber cuál es el mejor algoritmo diagnóstico y terapéutico en el niño ingresado por una ITU. Protocolos “agresivos” que proponen la realización de CUMS y DMSA a todos los niños con ITU febril alcanzan una alta sensibilidad en la detección del RVU y de las cicatrices renales, pero con un alto coste iatrogénico y económico. Sin embargo, protocolos más conservadores, pueden dejar sin diagnóstico a muchos pacientes... así que, ¿cómo debemos actuar?

Parece que tanto la sociedad como la comunidad médica, prefiere en muchas ocasiones convertir a un sano en enfermo (etiquetarlo como tal y someterlo a las cascadas diagnósticas y terapéuticas correspondientes) antes que dejar a un enfermo sin diagnosticar y tratar («ante la duda, pide pruebas», o «ante la duda, diagnostica, etiqueta»). A los médicos nos enseñan que es preferible actuar, hacer de más que de menos, siendo preferibles los errores de comisión a los de omisión. Sin embargo, yo no comparto esta idea. Deberíamos ser capaces de identificar, aceptar y compartir nuestra ignorancia con los pacientes y con la sociedad, lo que facilitaría que se calmaran las expectativas sociales y médicas respecto al sufrimiento, la enfermedad y la muerte (Pérez-Fernández, 2002).

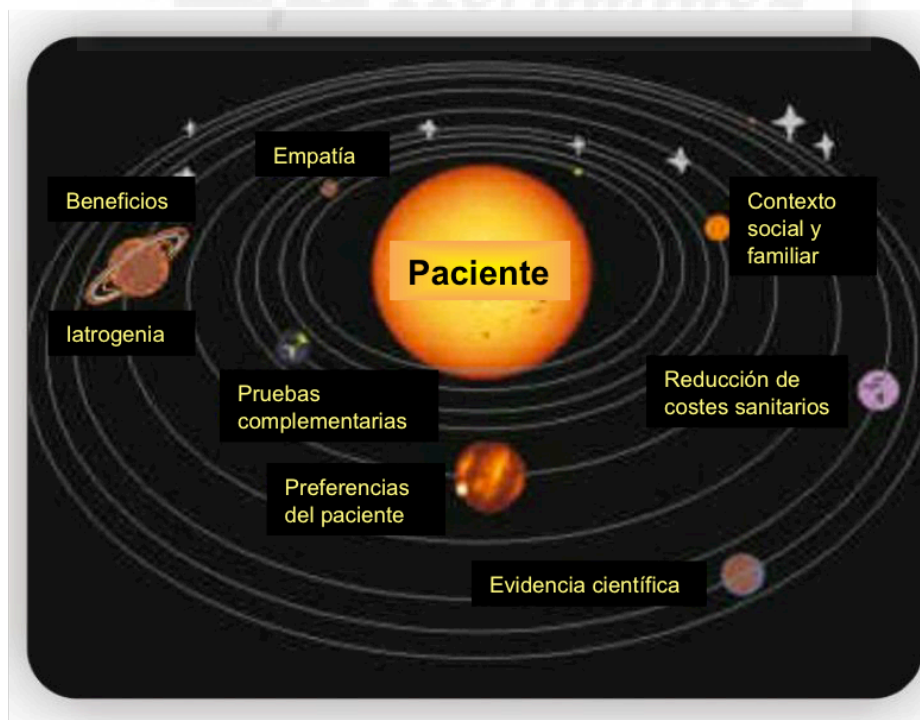
Más allá de los 3 niveles clásicos de prevención, existe la denominada prevención cuaternaria, concepto creado por el médico belga Marc Jamouille, surgido ante la necesidad de controlar la iatrogenia de la propia medicina y que tiene por objetivo “identificar pacientes o población en riesgo de sobremedicalización, para protegerlos de intervenciones médicas invasivas y proponerles procedimientos o cuidados éticamente aceptables”. Es la versión práctica del *primun non nocere* (González de Dios, 2005; Martínez C, 2014).

Además, debemos respetar el principio de **justicia** actuando como microgestores de los limitados recursos públicos (Martínez C, 2014), aspecto que los médicos debemos interiorizar y que se debería transmitir a los estudiantes en las universidades.

Teniendo en cuenta estas premisas, hasta que la evidencia científica alcance un mayor consenso, o al menos, hasta que dispongamos de mayor información acerca de las repercusiones clínicas de las cicatrices renales a largo plazo, deberíamos ser prudentes y tener siempre presentes los conceptos de “efecto cascada” y “prevención cuaternaria” a la hora de elaborar guías de práctica clínica. Hoy más que nunca, en la época de la tecnificación de la medicina, cuando las pruebas complementarias son cada vez más accesibles, debemos preservar los principios éticos aplicando el protocolo que proporcione los mayores beneficios al niño (**beneficencia**) con el menor perjuicio posible (**no maleficencia**).

Para ello, es importante una buena comunicación con los pacientes y sus familiares; convertir el monólogo en diálogo, estableciendo una atención basada en la confianza y la empatía, con lo que conseguiremos decisiones consensuadas, y así promover la **autonomía** de las personas, evitando la dependencia excesiva del sistema sanitario (Martínez C, 2014).

Como decía Albert Jovell, médico y sociólogo que luchó por una sanidad pública centrada en el paciente: “A la vez que se está produciendo un progreso científico sin precedentes, no debería olvidarse la importancia del humanismo asociado a la práctica de la medicina” (Figura 33).



**Figura 33.** Modelo de medicina centrada en el paciente, su familia y sus emociones.

## 7. CONCLUSIONES







1. La infección del tracto urinario es un proceso frecuente en la edad pediátrica, produciendo un 4.9% de los ingresos hospitalarios procedentes de urgencias en el Hospital Universitario de San Juan.
2. *Escherichia coli* fue, con diferencia, el germen hallado con mayor frecuencia (88,5%), con un 2,4% de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.
3. En un 22,3% de los niños se identificaron lesiones parenquimatosas en la gammagrafía realizada en fase diferida, pero tan solo un 7,2% del total presentó una alteración significativa de la función renal relativa (>10%).
4. Algunos factores clínicos como la presencia de antecedentes personales (infecciones del tracto urinario previas o alteraciones prenatales ecográficas) y la edad de presentación, pueden ser útiles para identificar niños con mayor riesgo de presentar estas lesiones.
5. Los valores analíticos en fase aguda de la infección que se asociaron de forma significativa con la aparición de cicatrices renales fueron la elevación de la proteína C reactiva y el porcentaje de neutrófilos.
6. El reflujo vésico-ureteral es un factor relevante, aunque no el único, en la formación de lesiones parenquimatosas renales. En más de la mitad de los niños con lesiones gammagráficas en los que se realizó cistouretrografía miccional seriada se apreció algún grado de reflujo.
7. La ecografía no debe utilizarse de forma aislada para el diagnóstico del reflujo vésico-ureteral ni de las lesiones parenquimatosas. Una ecografía normal no descarta la presencia de reflujo ni la posterior aparición de cicatrices renales.
8. Sin embargo, la ecografía sí que fue capaz de identificar a todos los niños con alteraciones renales gammagráficas graves (diferencia en la función renal relativa >30%), por lo que dada su accesibilidad y ausencia de riesgos, continua siendo una herramienta útil en la valoración inicial del niño con infección del tracto urinario.

9. La decisión de solicitar pruebas de imagen invasivas como la cistouretrografía miccional seriada o la gammagrafía renal, debe ser individualizada ante cada paciente y basada en un conjunto de datos clínicos, analíticos y de imagen.
10. El uso de escalas de predicción clínica podría facilitar y homogeneizar el manejo de los niños con ITU.
11. Son necesarios nuevos estudios prospectivos a largo plazo, para conocer la relación entre la infección del tracto urinario en niños, la formación de cicatrices renales y la aparición de secuelas en la edad adulta.



## 8. BIBLIOGRAFÍA





1. Agras K, Ortapamuk H, Naldoken S, Tuncel A, Atan A. Resolution of cortical lesions on serial renal scans in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol.* 2007; 37(2): 153–158
2. Ajdinovic B, Jaukovic L, Krstic Z, Dopuda M. Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in children with urinary tract infections. *Hell J Nucl Med.* 2006; 9(1): 27-30
3. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: Are the risks too high? *J Pediatr.* 2000; 137(2): 221-6.
4. Alarcón MT, García-Nieto VM. Bacteriuria asintomática, *An Pediatr Contin.* 2012; 10(1): 46–49.
5. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study Group. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(6): 783-90.
6. Albillos JC, Mitjavila M, Espino M. Las técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1: 241-69.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999; 103(4): 843– 852.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of American Academy of Pediatrics 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.
9. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, Manna A La, Marra G, Pecile P. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012; 101(5): 451–457.

10. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1439–1444
11. Barati L, Safaeian B, Mehrjerdian M, Vakili M. Early prediction of renal parenchymal injury with serum procalcitonin. *J Renal Inj Prev.* 2016; 5(3): 108–111.
12. Bailey R. The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol.* 1973; 1: 132-41.
13. Bailey R. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. Reflux nephropathy. New York: Masson; 1979. Pp. 59-61.
14. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkocoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J.* 2014; 35(5): 442-7.
15. Berrocal T, Gayá F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology.* 2001; 221(2): 359-65.
16. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(12): 2381–2386.
17. Bozicnik S, Díez A, Moreno MC, Pavlovic S, García-Muñoz F. La punción suprapúbica guiada por ecografía aumenta el rendimiento de la técnica en menores de 4 meses. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78(5): 321-325.
18. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i939.

19. Buonsenso D, Cataldi L. Urinary tract infections in children: a review. *Minerva Ped.* 2012; 64: 145-57.
20. Bush NC, Keays M, Adams C, Mizener K, Pritzker K, Smith W, et al. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol.* 2015; 11(3), 126.e1-7.
21. Cavagnaro F. Infección urinaria en pediatría: controversias. *Rev Chilena Infectol.* 2012; 29(4): 427-433.
22. Cerwinka WH, Grattan-Smith JD, Jones RA, Haber M, Little SB, et al. Comparison of magnetic resonance urography to dimercaptosuccinic acid scan for the identification of renal parenchyma defects in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2014; 10(2): 344-51.
23. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003; 170: 1548-1550.
24. Chen JJ, Pugach J, Patel M, Luisiri A, Steinhardt GF: The renal length nomogram: Multivariable approach. *J Urol.* 2002; 168: 2149-2152
25. Chung EM, Soderlund KA, Fagen KE. Imaging of the Pediatric Urinary System. *Radiol Clin N Am.* 2017; 55(2): 337-357.
26. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007; 298(2): 179-186.
27. Copp HL, Schmidt B. Work up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(4): 519-526.
28. Coulthard MG. Vesicoureteric reflux is not a benign condition. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 227-232.
29. Curbelo J, Luquero S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One.* 2017; 12(3): 1-14.

30. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*. 2008; 38(1): 54-63.
31. De Palma D, Santos AI. Renal Radionuclide Imaging, an Evergreen Forty Years Old. *Klin Padiatr*. 2014; 226: 225-232.
32. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Gulati S, De Campo JF. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(6): 465-71.
33. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, Konstantopoulos A, Sinaniotis K. Does Early Treatment of Urinary Tract Infection Prevent Renal Damage? *Pediatrics*, 2007; 21(3): 653-653.
34. Donoso G, Lagos E, Rosati P, Hevia P, Cuevas K, Lobo G, et al. Una lesión en el cintigrama renal DMSA 6 meses post fase aguda de una pielonefritis representa siempre una cicatriz: un debate abierto. *Rev Med Chile*. 2012; 140: 746-750.
35. Durá T, González R, Juste M, González de Dios J, Carratalá F, Moya M, Verdú J, Caballero O. Utilidad de la gammagrafía renal en la valoración de la primera infección urinaria febril en la edad pediátrica. *An Esp Padiatr*. 1997; 47(4): 378-382.
36. Écija JL. Bacteriuria asintomática. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B. Nefrología pediátrica. 2ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. Pp. 507-520.
37. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013; 190(1): 222-7.
38. Espinosa L. Infección urinaria. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B. Nefrología pediátrica. 2ª edición. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2006. Pp. 507-520.



39. European Commission. "Referral guidelines for imaging", Radiation Protection 118, L- 2985 Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities (2000). Disponible en: [http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radioprotection/publication/doc/118\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radioprotection/publication/doc/118_en.pdf).
40. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, Chiu CH. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014; 47(5): 399-405.
41. Faust W, Díaz M, Pohl H. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: A meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*. 2009; 181(1): 290-7.
42. Finnell SME, Carroll AE, Downs SM and the Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical Report - Diagnosis and Management of an Initial UTI in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 2011; 128(3): e749-e770.
43. García-Roig ML, Kirsch AJ. Urinary tract infection in the setting of vesicoureteral reflux [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev): 1552.
44. Garin EH, Olavarria F, García-Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 626-32.
45. Geelhoed JJ, Kleyburg-Linkers VE, Snijders SP, Lequin M, Nauta J, Steegers EA, Van Der Heijden AJ, Jaddoe VW. Reliability of renal ultrasound measurements in children. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(7): 1345-53.
46. Ghasemi K, Montazeri S, Pashazadeh AM, Javadi H, Assadi M. Correlation of <sup>99m</sup>Tc-DMSA scan with radiological and laboratory examinations in childhood acute pyelonephritis: a time-series study. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45: 925-932.
47. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28: 88-96.

48. Goel S, Mukherjee SB. Urinary tract infection – A tale of 50 years. *Indian Pediatr.* 2016; 53(1): 57-58.
49. Goldraich NP, Goldraich IH, Anselmi OE, Ludwig EB, Ramos OL. Assessment of individual renal function with DMSA renal scan in children with primary vesicoureteric reflux. *Eur J Pediatr.* 1983; 140: 212.
50. González de Dios J, Ochoa C. Ectasia piélica perinatal, efecto cascada y prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(1): 113–115.
51. 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.
52. Gorelick MH, Hoberman A, Kearney D, Wald E, Shaw KN. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care.* 2003; 19(3): 162-4.
53. 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.
54. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Guía de Práctica Clínica. Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Actualización. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. 2014.
55. Gupta K, Trautner BW. Urinary tract infections, pyelonephritis and prostatitis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser LS, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's. Principles of Internal Medicine. 19ª edición. New York: McGraw-Hill Education; 2015. Pp. 861-868.

56. Hadjipanayis A, Grossman Z, del Torso S, van Esso D, Dornbusch HJ, Mazur A, Drabik A, Montini G. Current primary care management of children aged 1 – 36 months with urinary tract infections in Europe: large scale survey of paediatric practice Respondent characteristics. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 341-347.
57. Han BK, Babcock DS: Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 145: 611–616.
58. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(3): 139–144.
59. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015; 5: 45.
60. Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(8): 1463–1469.
61. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Pp. 1007-26.
62. Hay AD, Birnie K, Busby J, Delaney B, Downing H, Dudley J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess*. 2016; 20(51).
63. Herreros ML, González N, Tagarro A, Pérez B, de la Serna M, Contreras MT, García-Pose A. A new technique for Fast and safe Collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 27-29.
64. Herz D, Merguerian P, McQuiston L, Danielson C, Gheen M, Brenfleck L. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid Imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach Works. *J Urol*. 2010; 184(4 Suppl): 1703-9.

65. Hewitt IK, Montini G. Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Ital J Pediatr.* 2011; 37(1): 57.
66. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2003; 348(3): 195-202.
67. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA; RIVUR Trial Investigators: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2367–2376.
68. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(10): 1439-48.
69. Hung T, Tsai J, Liao P. Role of Renal Ultrasonography in Predicting Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Children Hospitalized with a First Febrile Urinary Tract Infection. *Pediatr Neonatol.* 2016; 57(2): 113–119.
70. Hussein A, Elderwy AA, Askar E, Afifi N, Askar G, Metwalley KA, Alsaied M. Impact of common functional polymorphisms in renin angiotensina system genes on the risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *J Pediatr Urol.* 2015; 11(3): 152.e1-7.
71. Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge Updates and a Salute to the Future. *Pediatr Rev.* 2015; 36(4): 153-166.
72. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 803-7.
73. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1987; 1(4): 713–729.
74. Juliano TM, Stephany HA, Clayton DB, Thomas JC, Pope JC, Adams MC, et al. Incidence of abnormal Imaging and recurrent pyelonephritis alter first febrile urinary tract infection in children 2-24 motnhs. *J Urol.* 2013; 190(4 0): 1505–1510.

75. Justa ML. Infección urinaria. De: Curso básico de formación en nefrología pediátrica. Continuum 2015 [en línea]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>
76. Kadioglu A. Renal Measurements, Including Length, Parenchymal Thickness, and Medullary Pyramid Thickness, in Healthy Children: What Are the Normative Ultrasound Values? *Renal AJR*. 2010; 194: 509–515.
77. Karavanaki K, Haliotis FA, Sourani M, Kariyiannis C, Hantzi E, Zachariadou L, et al. DMSA Scintigraphy in Febrile Urinary Tract Infections Could Be Omitted in Children With Low Procalcitonin Levels. *Infect Dis Clin Pract*. 2007; 15(6): 377–381.
78. 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.
79. Kari JA, Tullus K. Controversy in Urinary Tract Infection Management in Children : A Review of New Data and Subsequent Changes in Guidelines. *J Tropical Pediatr*. 2013; 59(6): 465-469.
80. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e13-e21.
81. Ki HC, Kim SO, Yoo DH, Hwang IS, Hwang EC, Oh KJ, ... et al. Abnormal dimercaptosuccinic acid scan may be related to persistence of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection. *Korean J Urol*. 2012; 53: 716-720.
82. Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K. Urinary Biomarkers for Screening for Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Pilot Study. *J Urol*. 2015; 194(3): 766-71.
83. Koufadaki AM, Karavanaki KA, Soldatou A, Tsentidis C, Sourani MP, Sdogou T, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Clinical and laboratory indices of severe renal lesions in children with febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr*. 2014; 103(9): e404–e409.

84. Koyle MA, Shifrin D. Issues in Febrile Urinary Tract Infection Management. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59(4): 910–922.
85. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics.* 2013; 131(3): e665-71.
86. Labrosse M, Levy A, Autmizguine J, Gravel J. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. *Pediatrics.* 2016; 138(3): 1-8.
87. Ladomenou F, Bitsori M, Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr.* 2015; 104(7): e324–e329.
88. Ladrón de Guevara D, Franken PH, De Sadeleer C, Ham H, Piepsz A. Interobserver Reproducibility in Reporting on <sup>99m</sup>Tc-DMSA Scintigraphy for Detection of Late Renal Sequelae. *J Nucl Med.* 2001; 42: 564-6.
89. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985; 15(2): 105-9.
90. Lee SJ. Clinical Guideline for Childhood Urinary Tract Infection (Second Revision). *Child Kidney Dis.* 2015; 19: 56–64.
91. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal Scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *J Urol.* 2012; 187(3): 1032-36.
92. Leroy S, Fernández-López A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervaix A, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics.* 2013; 131(5): 870–879.
93. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: A Key Marker in Children with Urinary Tract Infection. *Adv Urol.* 2011; 2011:1-7.
94. Leroy S, Vantalón S, Larakeb A, Ducou-Le-Pointe H, Bensman A. Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infection: Comparison of Diagnostic Accuracy of Renal US Criteria. *Radiology.* 2010; 255(3): 890-898.

95. Lim R. Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. *AJR*. 2009; 192: 1197–1208.
96. Luk WH, Woo YH, San Au-Yeung AW, Sang JC. Imaging in pediatric urinary tract infection: a 9 year local experience. *AJR*. 2009; 192: 1253-1260.
97. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park JS et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99mTc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR Imaging, and power doppler US in an experimental pig model. *Radiology*. 2001; 218(1): 101-8.
98. Marquez L, Palazzi DL. Antibiotic Treatment for Febrile Urinary Tract Infection: The Clock is Ticking. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(9): 1–2.
99. Martín MJ, Canals A, Vioque J, Tarazona JL, Flores J. Gammagrafía con tecnecio-99m-ácido dimercaptosuccínico en el estudio de la primera infección urinaria febril del niño. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 23-30.
100. Martínez C, Riaño I, Sánchez M, González de Dios J. Prevención cuaternaria. La contención como imperativo ético. *An Pediatr*. 2014; 81(6): 396.e1-8.
101. Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, Lin SM, Wang M. Utility of Screening Ultrasound After First Febrile UTI Among Patients With Clinically Significant Vesicoureteral Reflux. *Urology*. 2013; 82(4): 905–909.
102. 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(7): 54-61.
103. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007; 335: 386-388.
104. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et al. Prophylaxis alter the first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008; 122(5): 1064-1071

105. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med.* 2011; 365(3): 239–250.
106. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(8): 1253–1265.
107. Muscat J, Moorthy I. Current imaging of childhood urinary tract infection. *RAD Magazine.* 2012; 40,465: 27–28.
108. National Institute for Health and Care Excellence (NICE Guidelines). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and Management (CG54). Clinical guideline, 2007.
109. Nelson CP, Chow JS, Rosoklija I, Ziniel S, Routh JC, Clinto BG Jr. Patient and family impact of pediatric genitourinary diagnostic imaging test. *J Urol.* 2012; 188(4 Suppl): 1601-7.
110. Newman DH, Shreves AE, Runde DP. Pediatric Urinary Tract Infection : Does the Evidence Support Aggressively Pursuing the Diagnosis? *Ann Emerg Med.* 2013; 61(5): 559–565.
111. NICE Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of Working Group of the Research Unit, Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond.* 1991; 25: 36–42.
112. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(8): 430-441.
113. O'Brien K, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract.* 2013; 63(607): e156-64.
114. Ochoa C. La bolsa adhesiva perineal no es válida para el diagnóstico de infección urinaria por alto riesgo de contaminación y falsos positivos. *Evid Pediatr.* 2016; 12: 20.
115. Oh MM, Jin MH, Bae JH, Park HS, Lee JG, Moon du G. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol.* 2008; 180(5): 2167–2170.



116. Oostenbrink R, van der Heijden AJ, Moons KGM et al. Prediction of vesico-ureteric reflux in childhood urinary tract infection: a multivariate approach. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 806-10.
117. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Jin Hua Zhao NG, David Chee Eng J, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1122-6.
118. Oreskovic NM, Sembrano EU. Repeat Urine Cultures in Children Who Are Admitted With Urinary Tract Infections. *Pediatrics.* 2007; 119(2): e325-e329.
119. Paintsil E. Update on recent guidelines for the Management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(1): 88-94.
120. Pan YP, Fang YP, Xu YH, Wang ZX, Shen JL. The Diagnostic Value of Procalcitonin Versus Other Biomarkers in Prediction of Bloodstream Infection. *Clin Lab.* 2017; 63(2): 277-285.
121. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, Rogers KD. Intra and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. *Pediatr Radiol.* 1993; 23: 506-509.
122. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falleti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics.* 2004; 114(2): e249-54.
123. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, Tenore A. Age-Related Renal Parenchymal Lesions in Children With First Febrile Urinary Tract Infections. *Pediatrics.* 2009; 124(1): 23-29.
124. Pennesi M, Erario IL, Travan L. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 611-615.

125. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008; 121(6): e1489-e1494
126. Pérez-Fernández M, Gérvas J. El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118(2): 65-67.
127. Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, Stratakis J, Neratzoulakis J, Gourtsoyiannis N, Fluoroscopy-controlled voiding cysto-urethrography in infants and children: are the radiation risks trivial? *Eur Radiol*. 2006; 16: 846-51
128. Phillips DA, Watson AR, Collier J. Distress and radiological investigations of the urinary tract in children. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(8): 684-687.
129. Phillips DA, Watson AR, MacKinlay D. Distress and the micturating cystourethrogram: does preparation help? *Acta Paediatr*. 1998; 87(2): 175-179.
130. Piñeiro R, Calvo C, Medina AF, Bravo J, Cabrera L, Fernández-Llamazares CM, Mellado MJ. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(1): 32-41.
131. Pistor K, Schärer K, Olbing H, Tamminen-Möbius T. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Clin Nephrol*. 1985; 23: 278-84.
132. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(5): 438-42.
133. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy makes Voiding Cystourethrography Unnecessary after Urinary Tract Infection. *J Pediatr*. 2007; 151: 581-4.

134. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernández J, Köves B, Svanborg C. Genetics and innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*. 2011; 8(8): 449-68.
135. Rees L, Brogan PA, Bockenhauer D, Webb NJA (Editors). *Pediatric Nephrology*. Oxford Specialist Handbooks in Pediatrics, 2nd Edition. Oxford University Press. 2012.
136. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol Med*. 2016; 121(5): 391-401.
137. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and Management. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6): 315–319.
138. Robinson M, Savage J, Stewart M, Sweeney L. The diagnostic value, parental and patient acceptability of micturating cystourethrography in children. *Ir Med J*. 1999; 92(5): 366 –368
139. Rodríguez B, Ramos JM, Sánchez S, Cerdón A, Carazo B, Moreno-Pérez D, Urda A. Cicatrices renales en menores de 36 meses ingresados por pielonefritis aguda. *An Pediatr*. 2017; 86(2): 76-80.
140. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*. 2008; 179(2): 674-9.
141. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, Lee RS. Economic and Radiation Costs of Initial Imaging Approaches After a Child's First Febrile Urinary Tract Infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(1): 23-30.
142. Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood Urinary Tract Infections as a Cause of Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*. 2011; 128(5): 840–847.
143. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*. 2000; 30(9): 587-93.

144. Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, Boisen KA, Petersen JH, Scheike T, Olgaard K: Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 992–1003.
145. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile Infants With Urinary Tract Infections at Very Low Risk for Adverse Events and Bacteremia. *Pediatrics.* 2010; 126(6): 1074–1083.
146. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Drugs.* 2005; 7(6): 339–346.
147. Shaikh N, Amico FD, Hoberman A, Wald ER. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA.* 2007; 298(24): 2895–2904.
148. Shaikh N, Hoberman A, Rockette HA, Kurs-Lasky M. Identifying children with vesicoureteral reflux: a comparison of 2 approaches. *J Urol.* 2012; 188(5): 1895-99.
149. 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.
150. 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: 1084–1091.
151. 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): e922–e928.
152. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(4): 302–308.

153. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 7. Art. No.: CD010657.
154. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. 1998; 102(2): e16.
155. Siegel MJ. Urinary tract. En: *Pediatric Sonography*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Pp. 384-461.
156. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 981-8.
157. Simoes AC, Araújo E. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(6 Suppl 1): S2-S10.
158. 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): 1-15.
159. Soccorso G, Moss G, Roberts J, Godbole P. Infantile urinary tract infection and timing of micturating cystourethrogram. *J Pediatr Urol*. 2010; 6(6): 582-584.
160. Steele RE Jr, Leadbetter GW Jr, Crawford JD. Prognosis of childhood urinary tract infection: the current status of patients hospitalized between 1940 and 1950. *N Engl J Med*. 1963; 269: 883-9.
161. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, Tekgül S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol*. 2015; 67(3): 546-558.
162. Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and Management of urinary tract infections in the school-aged child. *Prim Care Clin Office Pract*. 2015; 42(1): 33-41.

163. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on quality improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011; 128(3): 595-610.
164. Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Pravisithikul N, Kutanavanishapong S, Chiewvit S. The role of DMSA renal scintigraphy in the first episode of urinary tract infection in childhood. *Ann Nucl Med*. 2013; 27(2): 170-176.
165. Telli O, Mermekaya M, Hajiyev P, Aydogdu O, Afandiyev F, Suer E, Soygur T, Burgu B. Is Top-down vs Bottom-up radiological evaluation after febrile urinary infection really less stressful for the child and family? Challenging the dogma. *J Urol*. 2015; 193(3): 958-62.
166. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr*. 2012; 101: 1018-31.
167. Treves ST, Gelfand M, Willi UV. Vesicoureteric reflux and radionuclide cystography. En: Treves ST, editor. *Pediatric nuclear medicine*, 2nd ed. New York: Heidelberg: Springer-Verlag; 1995. Pp. 411-29.
168. Tse KS, Wong LS, Lau HY, Fok WS, Chan YH, Tang KW, Chan SCH. Paediatric vesicoureteric reflux imaging: where are we? Novel ultrasound-based voiding urosonography. *Hong Kong Med J*. 2014; 20(5): 437-43.
169. Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, Renko M, Pokka T, Uhari M. Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr*. 2010; 99(12): 1875-1878.
170. Venhola M, Huttunen NP, Renko M, Pokka T, Uhari M. Practice Guidelines for Imaging Studies in Children After the First Urinary Tract Infection. *J Urol*. 2010; 184: 325-328.
171. Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 223-226.
172. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician*. 2011; 83(4): 409-415.

173. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, Watt I, Glanville J, Sculpher M, Kleijnen J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme Executive summary. *Health Technol Assess.* 2006; 10(36).
174. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(4): 296-301.
175. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015; 12(2): 81-90.
176. Wong LS, Tse KS, Fan TW, Kwok KY, Tsang TK, Fung HS, et al. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(8): 1095-101.
177. Xu R, Liu H, Liu J, Dong J. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014; 14(1): 1-5.
178. You SK, Kim JC, Park WH, Lee SM, Cho HH. Prediction of high-grade vesicoureteral reflux in children younger than 2 years using renal sonography. *J Ultrasound Med.* 2016; 35: 761-765.
179. Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1017-1029.





# **ANEXO 1: INFORME DEL CEIC**





**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
SAN JUAN DE ALICANTE**

---

D. DOMINGO OROZCO BELTRÁN, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

**CERTIFICA**



Que este Comité, en su reunión de fecha 25 de Abril de 2017, ha evaluado la propuesta del investigador, **Dr. César Gavilán Martín**, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CICATRICES RENALES DEMOSTRADAS POR DMSA EN FASE DIFERIDA TRAS UNA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS INGRESADOS MENORES DE 15 AÑOS.”**, Código de Comité: 17/313.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por el investigador, **Dr. César Gavilán Martín**, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 04 de Mayo de 2017

**SECRETARIO DEL CEIC**  
  
**Fdo.: Domingo Orozco Beltrán**



**ANEXO 2:  
ESCALA Y ALGORITMO  
DIAGNÓSTICO**





## ESCALA PRONÓSTICA

Los *score* o escalas son herramientas que tratan de facilitar y homogeneizar la actividad asistencial del médico. Se utilizan para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en diversas patologías, tanto en niños como en adultos.

A día de hoy no existen escalas que valoren la gravedad o el pronóstico de los niños ingresados por una ITU. En base a la evidencia disponible y con los datos obtenidos en este trabajo, conocemos algunas variables que parecen influir en la formación de las cicatrices renales y que pueden ser recogidas de forma sencilla durante el ingreso de un niño, en la fase aguda, por lo que se podría desarrollar una escala que nos ayudara a identificar a los niños de mayor riesgo para desarrollar estas lesiones crónicas, y así seleccionar a los niños que requieren un seguimiento más estrecho y la realización de pruebas complementarias.

De este modo, se podría elaborar una escala que tuviera en cuenta los antecedentes personales (tanto las alteraciones ecográficas prenatales como las ITU previas, tanto febriles como afebriles), los datos analíticos (tomando el valor más alto de PCR o de porcentaje de neutrófilos, para evitar datos redundantes), el germen causal y los hallazgos ecográficos, con un mínimo de 0 y un máximo de 8 puntos (Tabla 38).

**Tabla 38.** Escala pronóstica en niños ingresados por ITU

VARIABLE	0	1	2
Ecografía prenatal	Normal	Alterada <sup>1</sup>	-
ITU previas	No	ITU afebriles	ITU febriles
Analítica de sangre:			
- PCR (mg/dL)	<2	2-10	>10
- Neutrófilos (%)	<70	70-85	>85
Urocultivo	<i>E. coli</i>	No <i>E. coli</i> o <i>E. coli</i> BLEE	-
Ecografía en fase aguda	Normal	-	Alterada <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hidronefrosis, hipoplasia o agenesia renal o presencia de quistes.

<sup>2</sup> Hidronefrosis, doble sistema pieloureteral, hipoplasia o agenesia renal, adelgazamiento de la corteza renal o alteración en la diferenciación córtico-medular.

Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; PNA: pielonefritis aguda; BLEE: cepa productora de betalactamasas de espectro extendido.

Si aplicáramos esta escala de forma retrospectiva en los niños incluidos en nuestro trabajo, obtendríamos los siguientes datos (Tabla 39).

**Tabla 39.** Distribución de la muestra según puntuación en la escala pronóstica y porcentaje de niños con lesiones renales en la gammagrafía diferida en cada uno de los grupos

PUNTUACIÓN	N	DMSA ALTERADA, N (%)
0	8	0
1	34	3 (8,8)
2	36	8 (22,0)
3	28	5 (17,8)
4	23	10 (43,4)
5	8	4 (50,0)
6-8	2	1 (50,0)
TOTAL	139	31 (22,3)

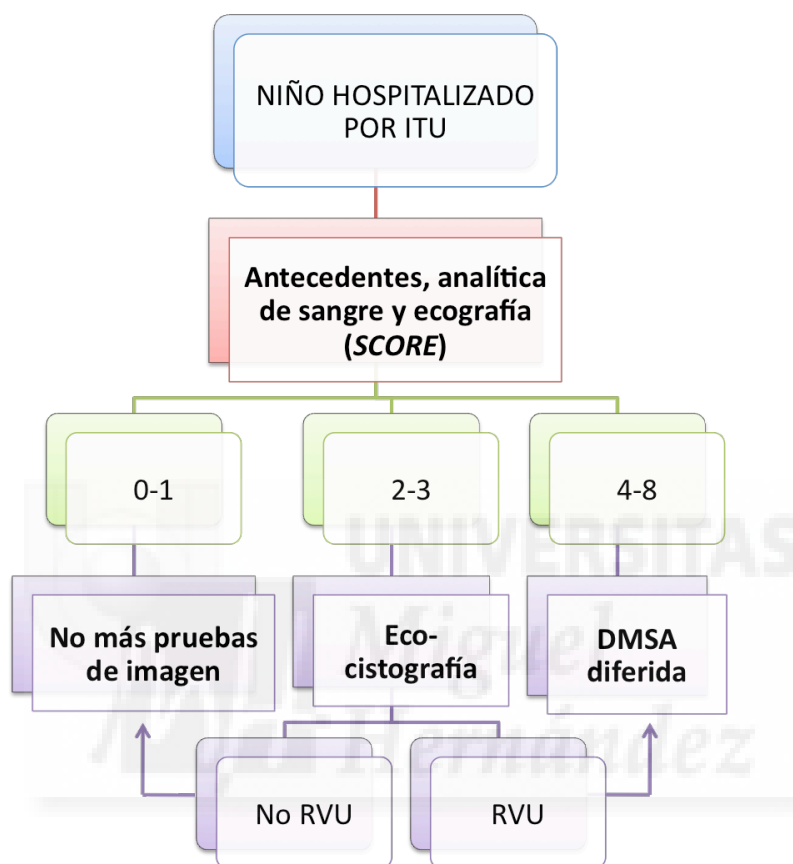
Con estos resultados, según la puntuación obtenida podríamos estimar 3 grupos de riesgo para desarrollar cicatrices renales:

- **0-1, riesgo bajo:** niños que no presentan alteraciones ecográficas ni ITU febriles previas. Pueden tener algún factor de riesgo aislado como un germen diferente a *E. coli* o una ligera elevación de la PCR o el porcentaje de neutrófilos. En estos niños el riesgo de desarrollar cicatrices renales es muy bajo (7,1%), por lo que no estaría indicada la realización de ninguna prueba complementaria.
- **2-3, riesgo moderado:** en estos niños, en los que aproximadamente el 20% presenta lesiones parenquimatosas, se debería realizar una EC para identificar aquellos que asocian RVU y que serían seleccionados para realizar posteriormente una gammagrafía renal diferida.
- **4-8, riesgo alto:** niños que asocian varios factores de riesgo relevantes. Aproximadamente el 50% de ellos presentará cicatrices renales, por lo que es recomendable ampliar el estudio con gammagrafía renal en todos ellos.



## ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Con estos datos podemos elaborar un algoritmo de decisión en el que la solicitud de pruebas complementarias dependería de la puntuación obtenida en la escala pronóstica (Figura 34).



**Figura 34.** Algoritmo diagnóstico en el niño ingresado por infección urinaria.

De este modo, de los 139 niños de nuestro trabajo, en 42 (30,3%) no hubiera sido necesario realizar más pruebas complementarias (niños con *score* 0-1), en 64 (46%) se hubiera realizado EC (*score* 2-3) y en 33 (23,7%) se hubiera solicitado directamente la gammagrafía renal diferida (*score*  $\geq 4$ ).

Esto es tan solo aproximación teórica inicial de lo que podría ser una escala de predicción clínica útil en el manejo del niño ingresado por ITU. Como cualquier otra herramienta diagnóstica, debe ser validada mediante estudios prospectivos amplios, que nos permitan conocer su fiabilidad (sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo) en el pronóstico del desarrollo de cicatrices renales en fase diferida en niños tras una ITU.