

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE “JUAN MANUEL MÁRQUEZ”

FACULTAD FINLAY- ALBARRÁN

**FACTORES ASOCIADOS A PIELONEFRITIS Y DAÑO RENAL
PERMANENTE EN NIÑOS CON PRIMERA INFECCIÓN FEBRIL DEL
TRACTO URINARIO**

**TRABAJO PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
MÉDICAS**

**Autora: Dra. María Caridad Duarte Pérez
Especialista de 2^{do} grado en Pediatría
Profesora Auxiliar**

La Habana

2013

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE “JUAN MANUEL MÁRQUEZ”
FACULTAD FINLAY- ALBARRÁN**

**FACTORES ASOCIADOS A PIELONEFRITIS Y DAÑO RENAL
PERMANENTE EN NIÑOS CON PRIMERA INFECCIÓN FEBRIL
DEL TRACTO URINARIO**

Trabajo para optar por el grado de Doctor en Ciencias Médicas

Autora: Dra. María Caridad Duarte Pérez

Tutores: DrC. Manuel Díaz Álvarez

DrCs. Reinaldo Mañalich Comas

La Habana

2013

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, el profesor Julio López Benítez, por sus sabias orientaciones, enseñanzas y apoyo en el campo de la nefrología pediátrica.

A mi bella familia, sobre todo mis padres, por su entrega incondicional, soporte, preocupación y dedicación a mi formación desde la infancia temprana, en condiciones muy difíciles.

Al Doctor en Ciencias Médicas Manuel Díaz Álvarez, tutor de esta investigación por su disposición constante a colaborar con el estudio y profundos conocimientos científicos.

A los Doctores en Ciencias Reinaldo Mañalich Comas y Roberto Fraxedas Mayor, por su contribución a la realización de las gammagrafías renales.

A mis compañeros de trabajo con los cuales he formado un equipo formidable y que me ayudaron y soportaron durante la realización de la investigación.

A Sarita, la siempre dispuesta, dulce y encantadora trabajadora de la biblioteca, la cual me ha apoyado en todo momento.

Al Profesor Humberto Martínez Canalejo por sus largas horas de trabajo en el procesamiento estadístico.

A los profesores Jorge Bacallao y Margarita Valdés-Dapena, por sus valiosas orientaciones.

DEDICATORIA

A los que se entregan a la Nefrología Pediátrica

SÍNTESIS

La pielonefritis aguda (PNA) en la infancia, se asocia a la presencia de malformaciones nefro-urológicas y a un mayor riesgo de cicatrices renales, de ahí el interés de realizar el presente estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico, con el objetivo de determinar los factores asociados con la misma y el daño renal permanente (DRP), en pacientes pediátricos con la primera infección febril del tracto urinario, que ingresaron en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, del año 2007 al año 2012. Se estudiaron 235 pacientes, seguidos en consulta posteriormente. Se les realizaron estudios de laboratorio clínico, de microbiología e imaginológicos como la Gammagrafía Renal con Tc_{99m} DMSA. En los análisis multivariados, la presencia de PNA, se asoció con la positividad de la variable condición clínica ($p=0,000$), el diagnóstico de reflujo vesicoureteral ($p=0,000$) y la infección por un agente etiológico diferente a *Escherichia coli*, ($p=0,000$), mientras que el DRP se asoció con estos dos últimos ($p=0,001$ y $p=0,000$, respectivamente) y con un conteo global de leucocitos sanguíneos $\geq 15\ 000/ml$ ($p=0,022$). Se hizo una propuesta de manejo de estos pacientes teniendo en cuenta estos resultados y la literatura internacional, pero se requerirá de su validación futura.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AC: Árbol de clasificación

APF: Antecedentes patológicos familiares

APP: Antecedentes patológicos personales

CDT: Toxina distensora citolítica (Cytolethal distending toxin, por sus siglas en inglés)

CNF1: Factor necrotizante citotóxico 1 (Cytotoxic necrotizing factor 1, por sus siglas en inglés)

DMSA: Ácido dimercaptosuccínico

DRP: Daño renal permanente

FRR: Función renal relativa

IL-6: Interleucina-6

IL-8: Interleucina 8

IRC: Insuficiencia renal crónica

ITU: Infección del tracto urinario

LPS: Lipopolisacárido

NICE: National Institute of Health for Clinical Excellence

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PNA: Pielonefritis aguda

RVU: Reflujo vesicoureteral

SAT: Toxina autotransportadora secretada (Secreted autotransporter toxin, por sus siglas en inglés)

Tcp: Proteína con dominio del receptor Toll/interleucina-1 (Toll/ interleukin (IL-1) receptor (TIR) domain-containing protein

TGF- β : Factor transformante del crecimiento β

TLR: Receptor similar a los Toll, (Toll like receptor, por sus siglas en inglés)

TU: Tracto urinario

UCGM: Uretrocistografía miccional

UFC: Unidades formadoras de colonias

US: Ultrasonido

VSG: Velocidad de sedimentación globular

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	pág	1
Justificación	pág	7
Preguntas científicas	pág	7
Hipótesis	pág	8
Objetivos	pág	8
Novedad científica de los resultados que se presentan	pág	9
CAPÍTULO I. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL	pág	11
DEL TEMA INVESTIGADO		
CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS	pág	32
CAPÍTULO III. RESULTADOS	pág	54
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	pág	64
CONCLUSIONES	pág	95
RECOMENDACIONES	pág	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág	100
ANEXOS		

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) se considera en la actualidad, la infección bacteriana severa más común durante la lactancia y la niñez temprana en el mundo desarrollado, y la afección predominante de este aparato en niños. (1-3) Con la introducción de vacunas efectivas contra el *Haemophilus influenzae tipo b* y el *Streptococcus pneumoniae*, se ha producido una dramática disminución de los casos de bacteriemia y meningitis, y se ha enfocado la atención en el tracto urinario (TU) como el sitio más frecuente de infección bacteriana oculta.(4)

Es difícil establecer la verdadera incidencia y prevalencia de la ITU. Aproximadamente del 7 a 8% de las niñas y 2% de los varones tendrán una ITU durante sus primeros 8 años de vida. En particular, las ITU febriles tienen su mayor incidencia durante el primer año de vida en ambos sexos, mientras que las no febriles, ocurren predominantemente en hembras mayores de tres años. La prevalencia de ITU en lactantes menores de 60 días oscila entre 4 y 10% y en niños de 2 a 24 meses de edad con fiebre sin causa aparente, es del 5%. En la edad escolar, ésta alcanza hasta un 3% en las niñas y un 1.1% en los varones, mientras que en los adolescentes el riesgo de una infección sintomática, es de 5.8%. (1-8)

Se señala que aproximadamente el 2.4 a 2.8% de las visitas médicas anuales en los Estados Unidos, son por ITU. Una parte importante de estos niños son hospitalizados y los costos por hospitalización se estiman estén alrededor de los 180 millones de dólares por año. (5, 6)

La ITU puede clasificarse en alta, cuando compromete al riñón y sistema pielocalicial, o baja, cuando se limita a la vejiga y uretra. También se divide en complicada o no complicada, en dependencia de la presencia o no de malformaciones estructurales o funcionales del riñón y las vías urinarias. Puede tratarse de una primera infección urinaria o recurrir en el tiempo. Las recurrencias a su vez pueden ser, por persistencia del microorganismo o re-infección, cuando el tracto urinario es colonizado por un agente etiológico diferente u otro biotipo o serotipo. (7)

La pielonefritis aguda (PNA) constituye la infección bacteriana severa más común en la infancia; la presencia de fiebre aumenta la probabilidad de compromiso renal. Está mayormente asociada a malformaciones nefro-urológicas y a un mayor riesgo de cicatrices renales. (8)

La importancia de la inflamación descansa en el hecho que puede causar daño renal permanente (DRP) y éste está asociado a largo plazo, con la hipertensión arterial, la detención del crecimiento renal, la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal y complicaciones durante el embarazo. (6, 7, 9-14)

El DRP es el resultado de interacciones complejas entre factores del hospedero y factores externos. Entre ellos se encuentran la edad de presentación de la infección, el género, la presencia de infecciones recurrentes, la intensidad de la

fiebre, el retraso en el tratamiento, la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU), los índices de inflamación como el conteo de leucocitos sanguíneos, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de proteína C reactiva (PCR), la virulencia de la bacteria, la inmunidad del hospedero y la susceptibilidad genética. (6, 9, 10, 15-24)

El diagnóstico y manejo de los niños con ITU se mantiene controversial en la práctica pediátrica del siglo actual. La morbilidad por infecciones alta es significativa y determinados métodos diagnósticos causan ansiedad. La distinción entre PNA y una ITU baja, es muy importante, debido a que la infección renal puede causar cicatrices en este órgano, y secuelas, por tanto se requiere de una investigación mucho más agresiva y un seguimiento adecuado. En la práctica diaria, cuando se trata de una infección febril se piensa en la extensión hacia el parénquima renal y sobre todo si esto se asocia a leucocitosis con desviación izquierda y VSG acelerada. (1, 25). Sin embargo, estudios de principios del presente siglo, muestran que marcadores sanguíneos como la PCR y la Procalcitonina (PCT) son superiores al conteo de leucocitos para predecir una infección bacteriana severa. En particular la PCT, tiene una especificidad mayor que la PCR y se eleva significativamente cuando existe una afectación severa del parénquima renal, pudiendo ser, al igual que la interleucina 6 (IL-6), un marcador de cicatrización renal. (1, 25-31)

Los estudios imaginológicos constituyen otra herramienta con la que cuenta el médico para el diagnóstico adecuado de las ITU. Tienen como propósito evaluar la posible localización de la ITU aguda; detectar el daño renal que se

produce como consecuencia de la infección aguda; identificar los rasgos anatómicos que puedan aumentar el riesgo de un DRP como consecuencia de la infección y evaluar los cambios del TU en el tiempo. (6, 32) Entre las técnicas imaginológicas que se han empleado, se encuentran el ultrasonido (US), la uretrocistografía miccional (UCGM), la gammagrafía renal con Tc_{99m} ácido dimercaptosuccinico (DMSA), el radiorenograma con mercaptoacetiltriglicina, la cistouretrografía radioisotópica, la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada.(1, 32)

La gammagrafía con Tc_{99m} DMSA constituye la piedra angular para la determinación del riesgo de cicatrices renales. Ésta es una modalidad de imagen con alta sensibilidad (87-100) y especificidad (82-100) para la detección de inflamación y de cicatrices renales, que proporciona también la oportunidad de evaluar la progresión del daño renal y la pérdida funcional después de un insulto inicial por PNA y el subsecuente desarrollo de daño renal irreversible. (1, 14, 16, 33)

El cómo emplear estas pruebas, tomando en consideración sus ventajas y desventajas en lo que a utilidad, viabilidad, invasividad, sensibilidad y especificidad se refiere, ha sido objeto de discusión por varios años. En un inicio se estudiaba al paciente con infección urinaria de abajo hacia arriba, lo cual consistía en realizar UCGM después de la fase aguda de la infección con el objetivo de buscar factores predisponentes, ya fueran malformaciones obstructivas del TU bajo o RVU. Las bases de esta forma de estudiar las ITU estuvieron en los múltiples estudios que mostraban la asociación entre la

presencia de RVU y el mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales, reforzado con el hecho que una mayor severidad del reflujo se correlacionaba con una mayor extensión de cicatrices renales. En esta etapa una gammagrafía realizada de 4 a 6 meses después del episodio febril por ITU, en casos con RVU, se consideraba un componente integral de esta estrategia de manejo. (10, 32, 34-36). La evidencia creciente de que un grupo importante de niños sin RVU tenía DRP después de una PNA, que la gran mayoría de los niños con RVU no desarrollaban cicatrices renales, las propias limitaciones diagnóstica del US y la UCGM; y el deseo de disminuir al máximo las intervenciones innecesarias, trajo consigo un cambio en la estrategia en cuanto a la manera de estudiar al paciente. Era entonces de vital importancia detectar aquellos con cambios inflamatorios agudos del parénquima renal, ya que eran estos, los que con mayor frecuencia se asociaban al desarrollo de cicatrices y sólo realizar UCGM a los que presentaban signos de PNA. Gana entonces importancia la realización, en la parte inicial de la evaluación, de la gammagrafía con Tc_{99m} DMSA, método más sensible y específico que el US para la detección y localización de la PNA y con una mejor capacidad para identificar el riesgo de cicatrices renales, independientemente de la presencia o no de RVU, y al mismo tiempo, menos invasivo que la UCGM (estrategia de estudio de arriba hacia abajo), quedando la UCGM, para aquellos pacientes con gammagrafía positiva. (6, 12, 37-41) Sin embargo, el empleo como rutina de pruebas nucleares (gammagrafía renal) en niños después del diagnóstico de la primera ITU podría resultar en un aumento de los costos por estudios imaginológicos y

de las dosis de radiación comparada con el método inicial que sólo incluía UCGM y US. (42, 43)

Guías y estudios realizados posteriormente recomiendan un enfoque más selectivo para el manejo de lactantes y niños febriles de 2 a 24 meses con primera infección urinaria, basado en la existencia o no de un US renal y vesical prenatal anormal y de factores de riesgo como la edad, el hecho que se tratase de una infección atípica o de una recurrencia; no considerando útil la realización de la gammagrafía con Tc_{99m} DMSA en la fase aguda.(4, 44-49)

Justificación

En Cuba si bien existen antecedentes de la evaluación del valor de algunas de estas técnicas en la identificación de anomalías del TU en pacientes neonatos con ITU, así como de la prevalencia del DRP en niños después de la primera ITU (50, 51), no se encontró ningún estudio que combine el empleo de estas tres técnicas imaginológicas, y tenga en cuenta además otros parámetros clínicos y de laboratorio como posibles factores asociados con la presencia de PNA y de DRP, ni que proponga una estrategia de manejo que tome en cuenta los mismos, con vista a disminuir al máximo las intervenciones innecesarias en niños con un primer episodio de ITU.

Preguntas científicas

De acuerdo con lo antes expuesto, la presente investigación pretende dar respuesta a las siguientes interrogantes: ¿Habrán elementos clínicos y de laboratorio que nos orienten a una ITU alta y que puedan ser utilizados en la práctica clínica cuando se carece, o no está disponible la realización de una

gammagrafía en fase aguda?, ¿Qué parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos se asociarán con la PNA y el DRP?, ¿Podría sugerirse otra manera de evaluar los casos con las técnicas imaginológicas de acuerdo con los resultados de este trabajo y la literatura internacional?

La realización de las dos primeras interrogantes tiene como base la siguiente hipótesis que lleva implícita la capacidad de contrastación.

Hipótesis

El comportamiento de determinados parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos en niños con una primera ITU febril, orientan al diagnóstico de una PNA y de manera particular, algunos de ellos se asocian además a la presencia de DRP, por lo que la realización de una gammagrafía con T_{C99m} DMSA en la fase aguda sería innecesaria y no siempre sería obligatorio su empleo en el manejo posterior del paciente con la primera ITU febril.

Objetivos

Para dar respuesta a las interrogantes y a la hipótesis planteadas, la investigadora se propuso como objetivo general: Determinar los factores asociados con la pielonefritis aguda y el daño renal permanente, en pacientes pediátricos con la primera infección febril del tracto urinario, tratados en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, del año 2007 al año 2012 y los siguientes objetivos específicos:

Describir a la población bajo estudio según: edad, sexo y el vínculo de estas variables con la presencia de pielonefritis aguda y daño renal permanente.

Determinar la frecuencia de presentación de la pielonefritis aguda y daño renal permanente en pacientes con la primera infección febril del tracto urinario.

Identificar los microorganismos causales de la primera infección febril del tracto urinario en estos pacientes.

Establecer la relación entre un conjunto de variables clínicas, de laboratorio clínico y microbiológico e imaginológicas, y la presencia de pielonefritis aguda y daño renal permanente.

Conformar un flujograma de manejo de la primera infección febril del tracto urinario en niños, ajustado a nuestro entorno, sobre la base de los resultados obtenidos y la experiencia internacional.

Novedad científica: Se trata del primer estudio prospectivo durante 5 años, realizado en Cuba, que incluyó un número de pacientes comparable a la mayoría de los reportes internacionales. A los pacientes se les pudo realizar gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA en los primeros 7 a 10 días del diagnóstico y a aquellos con resultados positivos, se les repitió el estudio evolutivo de 6 a 9 meses después. A partir de estos resultados se pudieron determinar los factores asociados de manera independiente con la presencia de PNA y DRP en nuestro medio; estos casos se sometieron a examen radiológico completo que incluyó además US renal y vesical y UCGM. A partir de ello, se propuso un flujograma para la evaluación imaginológica del paciente con la primera ITU febril.

Aporte económico: La disminución de estos estudios permitiría optimizar recursos y reducir el número de investigaciones a que serían sometidos estos pacientes.

Aporte social: La UCGM y la gammagrafía renal constituyen pruebas invasivas que requieren instrumentación y canalización venosa con administración de contrastes y exposición a radiaciones. Son pruebas que no se realizan además en todas las instituciones, razones por las cuales la disminución del empleo de las mismas, disminuiría la exposición del paciente a radiaciones y contribuiría a un menor estrés psicológico para el mismo y su familia.

El presente informe de investigación se estructuró en cuatro capítulos. El primero describe algunas consideraciones teóricas fundamentales para el abordaje de la problemática planteada. El segundo presenta el diseño metodológico aplicado en la investigación. En el tercero se exponen los resultados obtenidos y, el cuarto, se dedica a la discusión de los resultados encontrados. Finalmente, se formulan las conclusiones y recomendaciones.

**CAPÍTULO I.
ANTECEDENTES Y
SITUACIÓN ACTUAL DEL
TEMA REVISADO**

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TEMA REVISADO

Las primeras descripciones de los “pacientes que sufren de la orina” se remonta al año 1550 antes de la era cristiana, en los papiros hallados en Egipto, considerado como el libro de medicina más antiguo. Hipócrates, 400 años antes de JC destacó la importancia de la observación de la orina con la “Uroscopía”, interpretando las enfermedades por las características del sedimento. (1)

En el siglo XVII Anthony van Leeuwenhoek diseñó un precursor del microscopio que le permitió, describir las bacterias como pequeños animáculos móviles aparecidos por generación espontánea, y en 1835, es el francés Pierre Rayer, quien introduce la microscopía urinaria en la práctica clínica. (1)

La teoría de la generación espontánea fue descartada por Pasteur en 1878, la denominación de bacterias fue dada por Cohn y a fines del siglo XIX, el danés Hans Christian Gram describió el método tintorial, que permitió la clasificación de las mismas. (1)

El primer reporte de riñón cicatrizal data, probablemente, de Wagner en 1881. (52, 53) En el año 1884, Escherich, pediatra alemán, identificó la bacteria que hoy lleva su nombre en la flora fecal del lactante y en 1894 demostró su presencia en la orina de un paciente con infección urinaria. (1)

En 1928 Fleming sentó el principio de la antibiosis con el descubrimiento de la lisozima, iniciándose posteriormente la era antibiótica con el descubrimiento de la penicilina y la primera aplicación al ser humano en 1941. (1)

Las últimas décadas, con el desarrollo de la biología molecular, han sido sin dudas las más importantes para el conocimiento de la fisio-patogenia de la ITU, que ha permitido a su vez, una mejor interpretación de la clínica, el desarrollo de métodos diagnósticos, la adecuación de tratamientos y la prevención de secuelas. (1)

En la década del 60 del siglo pasado aparecen los trabajos de Smellie relacionando las cicatrices renales con el RVU y la ITU. Los estudios experimentales y clínicos publicados en esta época demostraron que la severidad de las cicatrices renales está relacionada con la severidad del reflujo; el tipo de bacteria y su capacidad nefritógena; la rapidez con que se instaura el tratamiento antibacteriano y la presencia de reflujo intrarrenal. Hasta ese momento se creía que sólo el 3% de los niños con infección y sin reflujo desarrollarían cicatrices renales y que éste era un fenómeno casi exclusivo de los niños menores de 5 años. (54, 55)

En el desarrollo de las cicatrices renales o DRP intervienen múltiples factores: ITU, RVU moderado o severo, reflujo intrarrenal, anomalías del vaciamiento vesical, obstrucción funcional del TU superior y anomalías del desarrollo intrauterino del parénquima renal. (2).

Durante la vida intrauterina los mecanismos de DRP suceden en ausencia de infección. El RVU severo durante el desarrollo fetal del parénquima renal puede

inducir anomalías en el desarrollo y displasias, estas alteraciones se han explicado por la ectopia ureteral y una estimulación anormal del blastema metanéfrico induciendo un parénquima anormal desde su formación. (2, 56)

Los trabajos experimentales de Hodson, Ransley y Risdon en la década del 60 demostraron en el cerdo enano, que también podía haber lesiones compatibles con nefropatía en presencia de reflujo estéril. Para que esto fuera posible, era necesario que existieran presiones elevadas en la luz vesical, lo que consiguieron mediante la obstrucción parcial de la uretra. El aumento de las presiones llevaba a la elevación de la presión intersticial y a la disminución de la irrigación sanguínea del parénquima renal, y contribuía a que la proteína de Tamm Horsfall alcanzara el intersticio y se desencadenara como consecuencia de ello, una reacción inmunológica local causante más tarde de fibrosis cicatrizal (Teoría del big bang o gran explosión). En estas circunstancias, en épocas precoces de la vida postnatal, el riñón inmaduro podría desarrollar un daño irreversible en ausencia de ITU. (52, 57, 58)

En la década del 70 aparece el término de nefropatía de reflujo, relacionando el RVU con la PNA y el posterior desarrollo de cicatrices renales, debido a esto, los niños que presentaban una infección febril del TU eran evaluados en busca de malformaciones y recibían antibiótico profiláctico por largo tiempo y la corrección quirúrgica se convirtió en un procedimiento estándar. A comienzos de los años 80 estudios controlados mostraron similares resultados en los niños que recibían tratamiento médico, y los que se sometían a corrección quirúrgica del RVU. Se demostró además, que el DRP primario puede ser secundario a

obstrucción, a factores genéticos o del desarrollo, dando lugar a un riñón displásico, y que el proceso inflamatorio que tenía lugar en el curso de la infección, también podía producir cicatrices. (8)

A mediados de los 80 con la introducción del US prenatal aumentó el número de diagnósticos de malformaciones congénitas del riñón y TU detectados durante la vida intrauterina, así como de riñones displásicos asociados a la presencia de RVU. (8, 15)

En esta misma década de los 80 se produjeron además, avances en el conocimiento de la etiología y la pato-fisiología de las infecciones del TU en niños, el rol de la virulencia bacteriana, identificándose también, varios factores de virulencia genéticamente determinados, asociados con el incremento del potencial uropatogénico de los microorganismos para causar enfermedad. (8, 15)

En el caso particular de la *Escherichia coli*, bacteria aislada con mayor frecuencia en este tipo de infecciones, se señala en la actualidad, que los factores de virulencia se agrupan en dos grupos básicos: factores de virulencia asociados con la superficie de la célula bacteriana y factores que son secretados o exportados para su acción.

Dentro de los factores asociados a la superficie bacteriana se encuentran diferentes tipos de orgánulos adhesivos (fimbrias), que median la unión de la bacteria a los tejidos del hospedero. La presencia de adhesinas es el principal determinante de la patogenicidad y pueden contribuir a la virulencia por diferentes vías: Activando directamente vías de señalización del hospedero y de

la bacteria, facilitando la liberación de otros productos bacterianos en los tejidos del hospedero y promoviendo la invasión bacteriana. (59, 60) Entre ellas se encuentran las fimbrias tipo 1, cuyo papel no está claro en el humano, al estar presente tanto en las cepas comensales como en las patogénicas. Las fimbrias P, se consideran el segundo factor de virulencia presente en la bacteria, jugando un importante rol en la patogénesis de las ITU ascendentes y la PNA. Esta fimbria reconoce receptores específicos de carbohidratos, que permiten el ascenso de la bacteria al TU superior, aún en ausencia de RVU, de ahí que la presencia de esta fimbria en *E. coli* se considere que contribuye a la PNA causada por esta bacteria en niños sin RVU. (59, 61, 62) Las fimbrias S y F1C, están implicadas en las ITU, se unen a líneas celulares del TU bajo y del riñón, la primera facilita la diseminación microbiana dentro de los tejidos del hospedero, cepas positivas de este tipo fimbrias causan sepsis, meningitis e ITU ascendentes.(59, 60) Las adhesinas fimbriales Dr y afimbriales Afa se asocian también a las ITU, en particular a las PNA gestacionales y a las cistitis recurrentes. Se señala que las Dr tienen un tropismo positivo por la membrana basal del intersticio renal en un modelo en ratón y son críticas en el desarrollo de la pielonefritis crónica, mientras que las adhesinas de la familia Afa tienen solamente tropismo renal. (59, 63, 64)

Dentro de los factores asociados a la superficie se encuentran también los antígenos capsulares K y el lipopolisacárido (LPS). Los antígenos K capsulares, por ejemplo, aumentan la resistencia de la bacteria a la fagocitosis mediada por neutrófilos; los tipo K1 y K5 mimetizan componentes tisulares comprometiendo

el reconocimiento antigénico. El LPS se le considera una endotoxina. Es un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas que inicia la respuesta inflamatoria aguda, común a todas las infecciones por gramnegativos. La toxicidad del mismo reside en el lípido A y la potencia varía ampliamente entre los organismos gramnegativos. (59, 65)

El flagelo es un orgánulo responsable de la motilidad bacteriana. *E. coli* flageladas uropatogénicas son responsables del 70-90% de las ITU. Estas bacterias pueden invadir las células de los conductos colectores renales, se ha sugerido además que el flagelo permite el ascenso de la bacteria desde la vejiga al riñón e iniciar la infección del órgano. (59, 66, 67)

Dentro de los factores secretados se plantean, la hemolisina α , el factor necrotizante citotóxico 1 (en inglés, cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1)), la toxina autotransportadora secretada (en inglés, secreted autotransporter toxin (SAT), la toxina distensora citolítica (en inglés, cytolethal distending toxin (CDT)) y la proteína con dominio del receptor de Toll/Interleucina-1 (en inglés, Toll/interleukin (IL-1) receptor (TIR) domain-containing protein (Tcp). (59) La hemolisina α , es una toxina formadora de poros, asociada con las ITU superior, pertenece a una familia de toxinas (RTX) ampliamente distribuidas en las bacterias gramnegativas. Esta toxina induce la producción de las IL-6 e IL-8. (59) CNF1 se produce por un tercio de las cepas que producen PNA y puede estar involucrada en la invasión renal. (59) SAT está presente en cepas de *E. coli* productoras de PNA. (59, 68) CDT, se ha encontrado presente en cepas uropatogénicas aisladas en humanos y animales. Tcp, por su parte, es capaz

de subvertir las señales de los receptores Toll, lo que le da cierta ventaja a la bacteria de sobrevivir en el curso de la ITU. (59, 69)

De lo anterior se deduce que la virulencia de la bacteria y la respuesta del hospedero determinan el curso de la infección.

También en la década de los 90, se demostró por estudios experimentales y observaciones clínicas, el rol crítico que juega la infección en la producción de las cicatrices renales irreversibles y sus secuelas a largo plazo, además se reconoció el rol de las disfunciones vesicales e intestinales como causa de ITU recurrente, aspecto éste, que permitió mejorar el manejo de estos pacientes, los cuales eran innecesariamente sometidos a procedimientos cistoscópicos y de dilatación uretral. (70)

El riñón y el TU están usualmente libres de microorganismos, agréguesele a esto que el adecuado flujo de orina y el uroepitelio intacto son fundamentales en la prevención de la infección del TU; pero cuando la bacteria entra, un número de condiciones pueden desarrollarse. Algunos niños tendrán bacteriuria asintomática, otros, cistitis con inflamación principalmente de la mucosa vesical, pero unos pocos presentarán ITU febril, con activación sistémica de procesos inflamatorios. (3, 71, 72)

Los niños se exponen por vez primera a la bacteria uropatogénica durante el nacimiento y las mismas pueden colonizar el tracto intestinal del recién nacido. Existen estudios que muestran que los hijos de madres con bacteriuria tienen un riesgo 4 veces superior de desarrollar ITU, (61, 73) y que en los niños con

historia de ITU recurrentes se aíslan con mayor frecuencia *E. coli* P-fimbriada, en sus heces fecales, que en los controles saludables. (61, 74)

La flora intestinal coloniza el perineo y constituye la fuente de muchas de las infecciones ascendentes primarias y recurrentes. (61, 75) En la hembra, la bacteria se adhiere y coloniza el introito vaginal, mientras que en los varones es el epitelio prepucial quien sirve de nicho a las bacterias. La evidencia soporta que en muchas infecciones urinarias ascendentes, la infección comience con una colonización bacteriana alrededor del meato urinario. Hay un incremento de la incidencia en los niños no circuncidados con relación a aquellos sin prepucio y en las niñas, en los primeros 6 meses de vida. El pequeño tamaño de la uretra femenina se relaciona también con el incremento relativo de la incidencia de ITU en las niñas con relación a los varones después de los 6 primeros meses hasta los 12 meses. (61, 76, 77)

Cuando la bacteria alcanza el riñón se une al uroepitelio (*E. coli* P fimbriada) y no puede ser eliminada con la orina. El LPS se une al receptor CD14, activando el Toll like receptor (TLR) 4 y estimulando la producción de factor nuclear $\kappa\beta$. Éste último, migra al núcleo de la célula y estimula la producción de factores inflamatorios incluyendo citocinas como el factor transformante del crecimiento- β (TGF- β) y el óxido nítrico. Estos mediadores desencadenan una respuesta inflamatoria con aumento de la permeabilidad vascular y migración de neutrófilos, los cuales resuelven la infección, pero al mismo tiempo, algunos de estos mediadores de la inflamación son también responsables de la formación de las cicatrices renales. (3, 71, 72)

La fibrogénesis renal comienza por la infiltración de células mononucleares y fibroblastos en el intersticio. La activación celular y la fase de injuria, es seguida por una fase de señal fibrogénica, en la cual son liberados factores de crecimiento y citoquinas, como el TGF- β , por las células residentes renales. El TGF- β ha sido considerado como el mayor factor promotor de la fibrosis y tiene un rol fundamental en el desarrollo de la fibrosis renal. La fase fibrogénica se caracteriza por aumento en la producción y disminución en la degradación de matriz, llevando a una excesiva acumulación de matriz extracelular. La endotelina-1 tiene varios efectos en este complicado proceso, como promotor de la fibrosis, incluyendo la estimulación de la producción del TGF- β , aumento de la síntesis de colágeno en el mesangio, la disminución de la degradación de la matriz extracelular por el mesangio y la estimulación de la proliferación y la contracción mesangial. En estudios *in vivo* se ha demostrado niveles urinarios elevados de endotelina-1, en pacientes con cicatrices renales. (3, 61, 78)

Las más serias secuelas a largo plazo de los daños de la corteza renal son la hipertensión y la disminución de la función renal. El riesgo de desarrollar hipertensión en pacientes con DRP, varía en dependencia del seguimiento, de la extensión de la lesión cortical. En estudios longitudinales de niños con cicatrices renales se ha observado que entre el 6 y el 30 % de estos pacientes desarrolla hipertensión arterial, aunque esta puede tomar hasta 8 años en aparecer. (9, 61, 79). La causa exacta de la hipertensión asociada a la presencia de DRP, se desconoce, pero se piensa se deba a la isquemia localizada con el consiguiente incremento de la secreción de renina. (61, 80)

La nefropatía por reflujo es responsable de la IRC en cerca del 5 al 10% en pacientes dializados o con trasplante renal y este porcentaje es superior en aquellos pacientes menores de 16 años. (61)

También en los 90 las modalidades de estudios de imagen para evaluar al paciente con ITU cambiaron. Se sustituyó la urografía intravenosa o urograma descendente, por el US renal, la gammagrafía cortical renal o ambas. El US renal como método no invasivo e indoloro demostró ser tan sensible como el urograma para detectar malformaciones estructurales del TU. El uso de la gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA permitió identificar y localizar la inflamación renal aguda como consecuencia de PNA y dio la posibilidad de documentar la extensión y progresión a DRP, además con la introducción de este estudio se demostró la presencia de PNA en niños sin RVU y que estas lesiones pueden ser reversibles con un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado. (70)

A finales de esta década también comienzan a aparecer trabajos en la literatura médica, que demostraban la superioridad de la gammagrafía con T_{C99m} DMSA en relación con el urograma descendente, para detectar alteraciones parenquimatosas en el curso de la PNA (81) y la identificación de nuevas cicatrices renales en episodios repetidos de PNA usando gammagrafía plana y tomografía computarizada con emisión de fotones (conocida como SPECT por su abreviatura en inglés). (82)

En 1999 aparece en la literatura el reporte técnico del Subcomité del Tracto Urinario de la Academia Americana de Pediatría donde se plasmaban las

estrategias para el diagnóstico y manejo de la infección del TU en lactantes y niños entre 2 meses y 2 años de edad; orientaban sobre la prevalencia de la ITU, como realizar el diagnóstico, como tratar adecuadamente los pacientes para disminuir el riesgo de DRP y como evaluar los pacientes desde el punto de vista imagiológico, concluyendo en este aspecto, que al menos al paciente se le debe realizar US renal y UCGM, constituyendo estos, los métodos diagnósticos estándares para la evaluación de niños con ITU. (34)

Ya en el siglo XXI, se extiende el uso de la gammagrafía renal y comienzan a aparecer trabajos sobre DRP en niños después de ITU, sobre daño renal agudo en el curso de la primera ITU, relación entre RVU y alteraciones corticales, que refuerzan la utilidad de la gammagrafía y la cistografía con radioisótopos, además del riesgo que se corre al evaluar la posibilidad de DRP cortical sólo con los hallazgos clínicos y el US, y se recomienda la necesidad de realizar un estudio completo del paciente que incluyera US renal, UCGM y gammagrafía estática después de una primera ITU. (83-87)

En el 2003, Stapleton (84) en un editorial publicado por el New England Journal of Medicine, hace referencia a las pruebas diagnósticas estándares ya mencionadas y señala la gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA como método de primera línea de estudio en lugar de la ultrasonografía, debido a su mayor sensibilidad para detectar PNA. Éste investigador hace referencia a un trabajo realizado por Hoberman y cols. (32) y publicado anteriormente por esa revista, en el cual estos autores evaluaban el valor de las pruebas de imagen en 309 niños de uno a veinticuatro meses, observando que los resultados del US

fueron anormales sólo en el 12% de los niños, la UCGM realizada a 302 niños demostró RVU en 39% y en 96% de estos niños el reflujo fue de bajo grado (I, II, o III). Como se había reportado en otros estudios el US resultó tener una baja sensibilidad para detectar RVU, sobretodo de bajo grado. En este estudio el 61% de los pacientes presentaron alteraciones gammagráficas sugestivas de PNA y en el seguimiento un 15% desarrolló cicatrices renales y estas no tuvieron relación con el reflujo, por lo que propusieron limitar el estudio después de la primera ITU y sólo realizar UCGM. (88)

En los años subsiguientes continuaron apareciendo en la literatura trabajos sobre PNA y cicatrices renales, como secuela de ésta, en pacientes pediátricos con primera ITU, detectadas mediante estudios gammagráficos en la fase aguda de la infección y durante su seguimiento. (89-92)

En el año 2004 aparece un trabajo realizado en España donde los investigadores valoran la utilidad de la gammagrafía con T_{C99m} DMSA para evaluar secuelas renales, después de una ITU febril aguda y se plantean la interrogante si este estudio puede predecir el pronóstico del paciente, concluyendo que los niños con una gammagrafía normal en la fase aguda tienen bajo riesgo de DRP, mientras que aquellos con gammagrafía T_{C99m} DMSA anormal tienen mayor frecuencia de RVU que aquellos con gammagrafía T_{C99m} DMSA normal. Concluyó además, que los niños con gammagrafía T_{C99m} DMSA normal en su seguimiento y con un reflujo de bajo grado con frecuencia resuelven espontáneamente el reflujo. Un trabajo posterior sugiere discutir y

evaluar posibles cambios en los algoritmos de imagen para estudiar este tipo de pacientes. (85-87)

En el año 2005, Taskinen y Ronnholm (88) reportan que las cicatrices renales secundarias a PNA no se asociaban a RVU en niños, en este estudio el 48% de los pacientes presentaron defectos corticales agudos y sólo el 21% desarrolló cicatrices renales, sin demostrarse en ellos la presencia de reflujo.

Donoso y cols. (91), en el 2006, en un trabajo realizado en el continente americano, identifican factores de riesgo de cicatrices renales en niños con primera PNA, entre ellos señalan que una PCR $>$ a 130 mg/dl junto a una función renal relativa \leq 43% constituyen factores de riesgo para el futuro desarrollo de cicatrices renales.

En el 2007 aparecen publicadas las Recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre "Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia" por un panel de expertos españoles, las que orientaban sobre la técnica de recogida de orina, la interpretación de resultados y la indicación de ingreso hospitalario. Establecen pautas de tratamiento con relación a la profilaxis antibiótica y a los estudios imaginológicos, sugiriendo que estos deben ser personalizados e individualizados en cada paciente. (43)

En ese mismo año el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido recomendó un enfoque más selectivo para el estudio de niños con PNA basado en factores de riesgo, incluyéndose en el análisis: la edad, el hecho que se tratase de una infección atípica (enfermedad severa, disminución importante del flujo urinario, presencia de tumores abdominales o de vejiga,

elevación de la creatinina, septicemia, infección que no fuera a *E. coli*, fracaso de la respuesta a tratamiento antibiótico indicado dentro de las 48h) o de una recurrencia. Todo esto tenía como objetivo estudiar sólo los grupos de riesgo. De acuerdo con la misma, sólo se someterían a US, los niños menores de 6 meses y los niños con infecciones atípicas o recurrentes. No se indicaría una gammagrafía con ^{99m}Tc DMSA, en una ITU típica a menos que el niño tuviera un US positivo y/o recurrencia. En el caso de infecciones atípicas o recurrentes, en un niño menor de 6 meses se recomendaría una UCGM, y se consideraría su indicación en el caso de un US anormal. Sin embargo estudios posteriores han demostrado que al aplicarse estas recomendaciones se corre con el riesgo de no diagnosticar pacientes con RVU y DRP. (44, 45, 93)

En el 2007, Swerkersson *et al.* (92) publican un trabajo en el cual se planteaban determinar si existía relación entre ITU, RVU y DRP. Estos investigadores demostraron que un RVU grado II o superior, se asociaba con un incremento del riesgo relativo de DRP en ambos sexos. Mostraban además, que los niveles más elevados de PCR y la mayor intensidad de la fiebre se relacionaban significativamente con el DRP. En el análisis multivariado, estos autores encontraron que sólo el RVU era una variable independiente relacionada con el DRP en niños, mientras que en las niñas lo eran la PCR y el RVU. Estos hallazgos soportaban el concepto que en el varón el DRP se asocia con la presencia de RVU, que con frecuencia es congénito, sin embargo en las hembras la ITU y la inflamación renal parecen tener igual o superior importancia, actuando el RVU como un factor refuerzo. En el análisis de este

trabajo realizado por Kim and Canning (94) estos reafirman que la primera meta en el manejo de niños con historia de ITU es prevenir el DRP, que las anomalías congénitas renales están presentes en algunos fetos con reflujo sin historia de infección, que la mayoría del DRP asociado al reflujo es congénito y no adquirido, aunque algún daño es el resultado de una respuesta inflamatoria a una ITU; y que en un momento en que el concepto sobre profilaxis antibiótica en todos los niños con RVU se encuentra cambiando, sería importante dirigir las investigaciones a la identificación del pequeño número de niños con RVU, que tienen el mayor riesgo de progresar a un DRP.

En el 2008, Muga y cols. (95) se cuestionan si es necesaria la UCGM seriada en el primer episodio de ITU febril en el lactante, se trazan como objetivo valorar la utilidad de la gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA como método de tamizaje para detectar el RVU grave en la fase aguda de la ITU. Encontraron que la sensibilidad de la gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA para detectar reflujo grave fue del 100% y concluyen que en los lactantes que presentan una gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA normal en la fase aguda de su primera ITU febril se podría evitar la realización de la UCGM.

Ese mismo año un trabajo realizado por Aktas y cols. (96), en Turquía sobre predictores de DRP, hallaron que el sexo masculino, el ser niña mayor de 27 meses, con una primera ITU y la presencia RVU de alto grado en ambos sexos predecían el DRP. Las nuevas cicatrices o las cicatrices renales progresivas en la hembra estuvieron relacionadas con el número de ITU, lo cual no se demostró en el varón e implicaba, que estos tienen riñones hipoplásicos o

displásicos asociados a reflujo severo, aspecto que está a favor del nuevo enfoque sobre ITU y reflujo en niños.

Un trabajo realizado por Montini y cols. (8) en Italia sobre el valor de los estudios por imágenes en la primera ITU febril en niños pequeños, encontró que sólo el 13% de las ecografías fueron positivas, mostrando generalmente alteraciones menores. El US sólo identificó 18 de los 66 casos con RVU y 12 de los 45 casos del daño del parénquima renal, mostrando la capacidad limitada del US para diagnóstico de reflujo y para predecir daño del parénquima renal. El 22% de los pacientes mostró RVU en la UCGM. El 54% de las gammagrafías renales con $T_{C_{99m}}$ DMSA exhibieron hallazgos consistentes en PNA y en el estudio evolutivo el 28% tenían cicatrices renales, lo cual representó el 15% del total de niños con ITU febril. Los autores recomendaron que el US debiera realizarse en aquellos niños que no se les realizó el estudio prenatal, los que tenían pobre respuesta al tratamiento y en pacientes con infecciones recurrentes o complicadas. Estos investigadores tampoco justificaban el uso rutinario de la UCGM, pues en la actualidad se cuestiona el valor del RVU para predecir el DRP, por lo tanto la atención debía centrarse en la cicatrización renal y no en el reflujo. Cuestionaban además el valor de la gammagrafía en la fase aguda y consideraron que el mejor examen es el estudio evolutivo con gammagrafía renal con $T_{C_{99m}}$ DMSA 12 meses después de la infección aguda.

(8)

En una revisión sistemática sobre el tema realizada por Shaikh *et al.* (12), donde evaluaron 328 artículos completos y 33 reunieron los criterios de

inclusión, constataron que el 25% de los niños con primera ITU tienen RVU, el 2.5% de alto grado (IV o V) y menos del 1% tienen cicatrices renales previas y/o displasia. Aproximadamente 57% de estos niños tiene hallazgos de PNA en la gammagrafía, cerca del 8% tienen otro episodio de ITU y el 15% muestra cicatrices renales en el estudio evolutivo. Los autores argumentan que parte de esta asociación entre reflujo y cicatrices renales puede ser explicada por la mayor frecuencia de displasia renal en niños con reflujo. Con el uso frecuente del US prenatal, un número cada vez mayor de riñones displásicos son identificados, principalmente en varones con alto grado de reflujo, lo cual puede ser confundido con cicatrices renales adquiridas, como se ha señalado antes. Su análisis mostró que la mayoría de las lesiones de PNA y cicatrices renales ocurren en niños sin reflujo. Los autores cuestionan tanto la realización del US como de la UCGM. En este trabajo presentan el enfoque de estudio de estos pacientes de arriba hacia abajo con gammagrafía en la fase aguda pero este estudio es caro, invasivo y expone al niño a radiaciones y consideran que no está claro el enfoque de estos pacientes ya que el 85% de ellos no desarrollan cicatrices.

Un estudio realizado en Corea del Sur y publicado el 2010 sobre este tema concluye que como el RVU es el factor de riesgo más frecuente para la presencia de cambios gammagráficos agudos y posterior desarrollo de cicatrices renales, la UCGM debe ser realizada como estudio inicial en pacientes con ITU febril. (16)

En el artículo de Montini *et al.* (3), citado previamente, se realiza una actualización de todos los aspectos de ITU febril en niños. Los autores hacen hincapié en el manejo de los estudios en estos pacientes de arriba hacia abajo que proponen algunos investigadores. Significa que a estos pacientes se les debe realizar gammagrafía en la fase aguda seguida de UCGM, después que el cultivo de orina sea negativo y solo a los que tienen alteraciones gammagráficas agudas, disminuyendo con ello el número de UCGM. También hacen referencia a lo planteado por su grupo de trabajo (8) y por Marks *et al.* (14) de realizar la gammagrafía de 6-12 meses después de la infección aguda para detectar la formación de cicatrices renales, lo cual requeriría un seguimiento.

Un grupo de urólogos norteamericanos se reunieron en San Francisco en el año 2010 para analizar aspectos relacionados con la ITU febril, RVU y cicatrices renales puntualizando en las controversias actuales sobre su evaluación. Reportan que investigaciones recientes demuestran que las cicatrices renales en varones son probablemente determinadas genéticamente y dan lugar a un riñón displásico mientras que en las niñas el DRP es adquirido y relacionado con disfunciones vesicales e intestinales. El enfoque actual en la evaluación de los niños con ITU está cambiando, durante años la identificación del reflujo fue considerada la meta fundamental de la evaluación radiológica, pero con el objetivo de disminuir intervenciones innecesarias y exposición a radiaciones se ha producido una reconsideración del enfoque estándar de estudio de abajo hacia arriba. El enfoque más moderno incluye: evaluar la posible localización de

la ITU aguda, detectar la afectación renal, identificar alteraciones anatómicas que puedan incrementar el riesgo de cicatrices renales y evaluar cambios en el TU, esto trae consigo dirigir el estudio hacia la detección de cambios pielonefríticos agudos y seleccionar aquellos que deban ser reevaluados, esta forma de análisis se considera en la actualidad un estudio de arriba hacia abajo, pues se comienza con una gammagrafía en la fase aguda y sólo si se detectan defectos de captación, se deberá descartar la posibilidad de RVU. (6)

La Academia Americana de Pediatría en el año 2011 sugiere que la UCGM no se debe realizar rutinariamente y solo en aquellos con ITU atípica, alteraciones ultrasonográficas o recurrencia de la ITU. Consideran también que la gammagrafía es un abordaje útil. (4)

En un estudio realizado por Lee y cols. (17) en Corea del Sur, en el 2012, acerca de los factores de riesgo de DRP y como estudiar al paciente con un primer episodio febril de ITU, los autores concluyen que el RVU fue el único factor de riesgo independiente para la formación de cicatrices renales después de PNA en niños y que la UCGM es necesaria después de un primer episodio de PNA confirmada con la gammagrafía con DMSA.

El riesgo de muerte en niños hospitalizados por PNA fue del 20% a comienzos del siglo XX. El tratamiento antibiótico casi eliminó esta posibilidad pero el 15% de los niños que presentan una infección febril del TU pueden desarrollar cicatrices renales, lo cual implica DRP con complicaciones a largo plazo que incluyen detención del crecimiento renal, proteinuria, hipertensión arterial, complicaciones en el embarazo (eclampsia) e IRC terminal como se ha

señalado con anterioridad. Aunque este último aspecto fue analizado en un estudio realizado en Finlandia y los investigadores encuentran que de los pacientes con ITU recurrente menos del 1% desarrollan IRC y en los que tienen una infección urinaria sin malformaciones estructurales este riesgo no existe. (97)

En un trabajo de seguimiento a largo plazo de pacientes con ITU en la infancia, evaluados de 6 a 17 años, el 15% de ellos tuvo defecto parenquimatoso unilateral y 3% retardo en el crecimiento renal, ninguno presentó alteración funcional renal ni hipertensión arterial y concluyen que el riesgo de secuelas a largo plazo después de una ITU es muy bajo. (98)

En un comentario editorial realizado por Tullus (48) en el cual se analizaban las guías inglesas y norteamericanas acerca del diagnóstico y manejo de niños menores de 2 años con una ITU febril; concluye que ambas hacían recomendaciones que reducían los procedimientos de imagen en niños que han tenido una ITU febril, limitando estos exámenes a aquellos niños con infecciones recurrentes y hallazgos de infección atípica. Ambas guías también abogan por una mayor reducción en el uso de la profilaxis antibiótica y sugiere que de ahora en lo adelante se llegará a un periodo de tiempo con menos controversia y más puntos en común en el manejo de estos niños. (49)

CAPÍTULO II.

PACIENTES Y MÉTODOS

CAPÍTULO II. PACIENTES Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, aplicado, que se empleó en su diseño, herramientas de estudios descriptivos y analíticos.

Universo y muestra

Universo: Estuvo constituido por la totalidad de los pacientes que ingresaron en el servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario “Juan Manuel Márquez” con diagnóstico de primera ITU febril, de mayo del año 2007 a diciembre del año 2011 (235 pacientes), los cuales se siguieron en la consulta externa de Nefrología por un período de uno a cinco años, cerrando la recolección de datos en Junio del 2012.

Criterios de inclusión:

Primera ITU febril con diagnóstico microbiológico (urocultivo)

No antecedentes de trastornos renales (malformaciones conocidas)

Consentimiento informado de los padres a participar en la investigación (Anexo No. 1)

Criterios de salida:

No asistencia a las consulta de seguimiento

No realización de alguna de las investigaciones imprescindibles para el estudio

Petición de los padres de no continuar en la investigación

Una vez aplicados los criterios de inclusión y de salida la muestra quedó constituida por 235 pacientes, al no quedar excluido ningún paciente.

Definición y operacionalización de las variables

Se analizaron las siguientes variables:

Variable	Tipo	Categorías	Definición operacional
Edad	Cuantitativa discreta	Numérica (años)	Según meses/años cumplidos al momento de ser incluido en el estudio.

Edad (dicotómica)	Cuantitativa discreta tratada como cualitativa nominal dicotómica	< 1 año ≥ 1 año	Según meses/años cumplidos al momento de ser incluido en el estudio de acuerdo a la categoría
Grupo de edad	Cuantitativa discreta tratada como cualitativa ordinal	< 1 año 1– 5 años > 5 años	Según el intervalo a que pertenezca
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico

Microorganismos	Cualitativa nominal politómica	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Pseudomona spp</i> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Serratia spp</i>	Según microorganismo aislado a partir del cultivo de orina
Duración de la fiebre	Cuantitativa continua	Numérica (horas)	Tiempo que permanece el niño con fiebre antes del diagnóstico y tratamiento
Duración de la fiebre por intervalo	Cuantitativa discreta tratada como cualitativa ordinal	< 72 horas 72 – 120 horas >120 horas	Tiempo que permanece el niño con fiebre antes del diagnóstico y tratamiento, de acuerdo a las categorías

Duración de la fiebre (dicotómica)	Cuantitativa discreta tratada como cualitativa nominal dicotómica	<72h ≥72h	Tiempo que permanece el niño con fiebre antes del diagnóstico y tratamiento, de acuerdo a las categorías
Intensidad de la fiebre	Cuantitativa continua	Numérica (°C)	Gradación de la fiebre antes del diagnóstico y tratamiento
Intensidad de la fiebre (dicotómica)	Cuantitativa continua tratada como cualitativa nominal dicotómica	< 39°C ≥ 39°C	Gradación de la fiebre antes del diagnóstico y tratamiento agrupada según la categoría

Recurrencia	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Se consideró cuando el paciente presentó un nuevo episodio de infección del tracto urinario
Conteo global de leucocitos sanguíneos	Cuantitativa continua	Numérica (elementos/ml)	Se consideraron los valores del conteo global de leucocitos sanguíneos
Conteo global de leucocitos sanguíneos (3 categorías)	Cuantitativa continua tratada como cualitativa ordinal	< 10 000/ml De 10 000/ml a 15 000/ml >15 000/ml	Se consideraron los valores del conteo global de leucocitos sanguíneos de acuerdo a las categorías

Conteo global de leucocitos sanguíneos (dicotómica)	Cuantitativa continua tratada como cualitativa nominal dicotómica	< 15 000/ml ≥ 15 000/ml	Se consideraron los valores del conteo global de leucocitos sanguíneos de acuerdo a las categorías
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa continua	Numérica (mm/h)	De acuerdo al resultado de laboratorio
Velocidad de sedimentación globular (dicotómica)	Cuantitativa continua tratada como cualitativa nominal dicotómica	< 30 mm/h ≥ 30 mm/h	De acuerdo al resultado de laboratorio
Proteína C-reactiva sérica	Cuantitativa continua	Numérica (mg/dl)	De acuerdo al resultado de laboratorio

Proteína C-reactiva sérica (dicotómica)	Cuantitativa continua tratada como cualitativa nominal dicotómica	< 20 mg/dl ≥ 20 mg/dl	De acuerdo al resultado de laboratorio
Filtrado Glomerular	Cuantitativa continua tratada como cualitativa ordinal	≥90 60-89 45-59 30-44 15-29 <15	Se calculó mediante la fórmula de Schwartz (99)
Estadios de la enfermedad renal crónica	Cualitativa ordinal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3a Estadio 3b Estadio 4 Estadio 5	Según los valores del filtrado glomerular determinados por la fórmula de Schwartz (99)

<p>Ultrasonido renal y vesical.</p>	<p>Cualitativa nominal politémica</p>	<p>Normal Positivo</p>	<p>Según resultados informados por radiología se consideró positivo si existió: Dilatación pielocalicial (Diámetro antero-posterior de la pelvis renal mayor de 5mm) Doble sistema Dilatación del uréter Alteraciones vesicales</p>
--	---	----------------------------	---

Uretrocistografía m Miccional.	Cualitativa nominal politómica	Normal Reflujo Vesicoureteral Otras Alteraciones	Según resultados informados por radiología
Grado de reflujo	Cualitativa nominal dicotómica	Bajo Grado Alto Grado	Bajo grado: (Grados I , II y III) Alto grado: (Grados IV y V)
Agente etiológico	Cualitativa nominal dicotómica	<i>E.coli</i> No <i>E.coli</i>	Microorganismo causal de la infección del tracto urinario

Primera gammagrafía renal	Cualitativa nominal dicotómica	Normal Alterada	Según resultados informados por Medicina nuclear Normal: ausencia de imágenes compatibles con Pielonefritis aguda
Función renal relativa según gammagrafía	Cuantitativa discreta tratada como cualitativa dicotómica	Normal Disminuida	Normal: Mayor de 43%
Pielonefritis aguda	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente	Presente: positividad de los resultados de la primera gammagrafía

<p>Segunda gammagrafía renal</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Normal Alterada</p>	<p>Según resultados informados por Medicina nuclear Normal: ausencia de imágenes compatibles con presencia de daño renal permanente</p>
<p>Daño renal permanente</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Presente Ausente</p>	<p>Presente: presencia en la segunda gammagrafía de imágenes compatibles con daño renal permanente</p>

Condición clínica	Cuantitativa discreta	0-5	Conteo de valores positivos en las cinco variables que siguen: <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la fiebre ($\geq 72h$) • Intensidad de la fiebre ($\geq 39^{\circ}C$) • Proteína C reactiva sérica ($\geq 20mg/dl$) • Velocidad de sedimentación globular ($\geq 30mm/h$) • Conteo global de leucocitos sanguíneos ($\geq 15\ 000/ml$)
--------------------------	--------------------------	-----	--

Otras definiciones

ITU. Es la colonización y multiplicación de microorganismos patógenos en el TU, con la posterior invasión a los tejidos, independientemente de su localización con alguna respuesta del hospedero clínica o humoral. Desde el punto de vista microbiológico se consideró ITU si hubo cualquier cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC) en muestras tomadas por punción vesical suprapúbica, o más de 100 000 UFC/ml de orina si la muestra fue tomada del chorro medio.

ITU febril. Es la ITU con temperatura corporal axilar superior a 38⁰C.

PNA. Es la inflamación del parénquima renal, expresada en la gammagrafía con Tc^{99m} DMSA en la fase aguda de la infección por áreas focales o difusas de disminución de la captación renal del radiofármaco, sin evidencia de adelgazamiento cortical o por la presencia de disminución difusa de la captación en un riñón aumentado de tamaño.

DRP. Alteraciones morfológicas y funcionales que son irreversibles y pueden expresarse en la gammagrafía renal con Tc^{99m} DMSA evolutiva por defectos de captación corticales o en los contornos laterales, por la presencia de adelgazamiento cortical o disminución del volumen renal.

RVU. Es el flujo retrógrado de la orina hacia las vías urinarias altas diagnosticado por la UCGM. Se consideró de alto grado cuando corresponde a los grados IV y V de la clasificación internacional y bajo grado cuando se trata de los grados I, II y III de la clasificación internacional. (100)

Gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA normal. Cuando la captación renal del trazador fue homogénea, sin alteraciones en los contornos ni en el tamaño renal.

Gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA alterada. Cuando mostró alteraciones compatibles con PNA (primera gammagrafía) o DRP (segunda gammagrafía).

Fuentes de Información:

Obtención de la información

Expediente clínico: Datos al examen físico (duración e intensidad de la fiebre), evolución clínica (fuentes primarias) y ultrasonido prenatal (fuente secundaria).

Registros de laboratorio clínico y microbiológico del hospital: Hemograma, VSG, PCR, cituria, urocultivo. De este último se obtendrán el total de niños con ITU febril confirmada microbiológicamente y agente etiológico (fuente primaria).

Registro imagiológico del hospital: Ultrasonido renal y uretrocistografía miccional (fuente primaria).

Registro del servicio de Medicina Nuclear del Instituto de Nefrología: Gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA en la fase inicial y evolutiva (fuente primaria).

Recolección de datos

Modelo de recogida de datos creado para este fin (Anexo No. 2)

La recogida de datos se realizó, únicamente, por la investigadora principal, al igual que la aplicación del cuestionario.

Diseño general

El manejo de todos los pacientes por la investigadora principal fue similar y consistió en los siguientes pasos:

Identificación del paciente con primera ITU febril.

Ingreso con determinación de la duración e intensidad de la fiebre.

Indicación y realización de urocultivo para establecer diagnóstico definitivo de ITU.

Indicación y administración de tratamiento antibiótico ante la sospecha clínica.

Indicación y realización de hemograma, VSG y PCR.

Realización de US renal y vesical en la primera semana de ingreso, para detectar anomalías estructurales.

Realización de la gammagrafía renal con Tc^{99m} DMSA inicial, en los primeros 7-10 días del diagnóstico, en el departamento de medicina nuclear del instituto de nefrología.

Manejo ambulatorio del paciente después de egresado, por la investigadora principal, hasta completar el tratamiento antibiótico por vía oral.

Mantenimiento del paciente con antibióticoterapia profiláctica hasta la realización de la UCGM. En los casos con RVU o PNA diagnosticada por gammagrafía renal, la quimioprofilaxis se prolongó de acuerdo con criterio médico.

Realización de seguimiento por consulta externa mensualmente los primeros 3 meses, y después bimestral hasta completar los 2 años donde se evaluó: la evolución clínica del niño, cumplimiento de las indicaciones médicas y se

brindaron además, explicaciones y consejos para el mejor manejo y resultados de urocultivo y cituria evolutivos.

Realización de UCGM después de 4 semanas de la curación de la ITU.

Realización de Gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA evolutiva en un período de 6 a 9 meses posterior al diagnóstico de PNA.

Técnicas y procedimientos

Métodos relacionados directamente

US renal y vesical

En el intervinieron 2 especialistas de imaginología de nuestro hospital quienes dieron los resultados mediante consenso inter-observador.

Procesamiento de las muestras de orina

La recogida de las muestras para el diagnóstico inicial de ITU se hizo por la técnica del chorro medio de orina y en algunos casos por punción vesical suprapúbica, principalmente en lactantes en los que se dificulta la toma de muestra por el método anterior. En el seguimiento por consulta externa se les tomó la muestra de orina, para urocultivo y cituria, de la parte media chorro y el paciente fue preparado por una enfermera especializada en la labor. Si el resultado del urocultivo fue positivo y el paciente estaba asintomático, se realizó otra toma de muestra para confirmar la ITU; si tenía síntomas se consideró como ITU sintomática y si estaba libre de ellos como bacteriuria asintomática. De igual manera se repitieron los urocultivos si el resultado para la evaluación del niño fue contaminado o dudoso. Junto con la muestra de orina obtenida

para urocultivo se realizó también examen citoquímico de orina no centrifugada (cituria).

Las muestras de orina recogidas por las técnicas señaladas, con las medidas establecidas en cada una de ellas para obtener una muestra limpia, se procesaron de inmediato de la siguiente manera.

Se sembraron 5 µl de orina en medio CLED y medio de Agar sangre por diseminación con espátula de Drigalsky.

Se incubaron las placas inoculadas a 37°C de 18 a 24 horas.

Se realizó el examen de la placa y conteo del número de colonias (se multiplicó el número de colonias de la placa por 200 para llevar el conteo de colonias por ml).

Identificación microbiológica. El método de identificación que se realizó fue por el sistema API 20 E (Analytic Profile Index, Referencia 20 190, 5th edition, año 1999). Para ello se procedió según descripción de la casa comercial, siguiendo los pasos orientados para la identificación final, una vez que se obtuvo el cultivo puro según tipo de muestra.

A los microorganismos aislados se les aplicó la técnica de antibiograma por difusión de disco descrita por Bauer y Kirby y modificada por Barry.

Procesamiento de la UCGM

La realización de la UCGM fue alrededor de las 4 a 8 semanas de la curación de la ITU. Para ello se utilizó la técnica estándar, con llenado completo de la vejiga y toma de vistas en fase de llenado y de micción espontánea. Se tomaron de 3 a 4 vistas.

Procesamiento de la Gammagrafía renal con Tc_{99m} DMSA.

Se administró una dosis endovenosa de aproximadamente 90 Bq de Tc_{99m} DMSA, posterior a esto se le recomendó al paciente aumentar ingestión de líquidos y evacuar la vejiga frecuentemente e inmediatamente antes de comenzar el estudio.

Se colocó al paciente en la cámara gamma y se obtuvieron las imágenes entre 3 y 5 horas de la inyección del radioisótopo. Se tomaron 3 o 4 vistas en dependencia del caso: posterior (300 Kilo conteos), oblicua posterior izquierda, oblicua posterior derecha con 150 Kilo conteos cada una y anterior solo si se sospechó ectopia renal.

El resultado se emitió a partir de un consenso de 3 especialistas (Nefrología, Medicina Nuclear y Pediatría - investigadora principal-) participantes en la investigación.

Consideraciones éticas.

La investigación fue avalada por el Comité de Ética Médica para las Investigaciones del Hospital Pediátrico Docente “Juan M. Márquez”. Se tuvo en cuenta el consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes que participaron en el estudio (Anexo No. 1).

Procesamiento y Análisis de la Información

Para el procesamiento de la información, se creó una base de datos automatizada con la hoja de cálculo electrónica Excel 2007.

Los datos primarios se procesaron con los programas informáticos STATISTICA 7.1, InStat 3.1, y MedCalc 4.2.

Las variables cualitativas y la edad llevada a escala ordinal se describieron estadísticamente mediante cifras de frecuencia y porcentuales (frecuencias absolutas y relativas), mientras que la descripción de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante la media.

La investigación de la asociación entre variables cualitativas se materializó con la prueba homónima sustentada en la distribución ji al cuadrado (“Ji al cuadrado de Asociación” o “Ji al cuadrado de Independencia”). Cuando la descripción de los grupos descansaba en tablas con dos filas y dos columnas (tablas 2 x2) de cifras de frecuencia, en lugar de la prueba ji al cuadrado se utilizó el Test de la probabilidad exacta de Fisher.

El estudio de la significación de las diferencias de medias de variables cuantitativas continuas se concretó con la prueba t de Student para muestras independientes.

El cambio de la posibilidad de producirse un evento cuando los sujetos se encuentran expuestos a determinado factor, se cuantificó con la Odds Ratio (OR), y la significación estadística de esta se evaluó sobre la base del intervalo de confianza correspondiente con el 95% de confiabilidad (IC al 95%), dado por sus cuotas inferior y superior, calculadas de acuerdo con el método de Wolf. A partir de aquí, se tomó la decisión respecto a si un factor fue o no de riesgo para un evento de interés, y en caso afirmativo, poder cuantificar el incremento del riesgo.

Se empleó la curva ROC para analizar la capacidad de determinadas variables de diagnosticar la presencia de una determinada condición.

El Árbol de clasificación (AC) y el modelo de regresión logística dicotómica–con el Test de Wald sirvieron de soporte para la indagación de la influencia simultánea de un conjunto de variables (“independientes” o “predictoras”) en los resultados de alguna otra variable (“dependiente” u “objeto de predicción”) que puede modificarse en función de aquellas.

En todas las pruebas estadísticas inferenciales, se empleó el nivel de significación 0.05.

Los anteriores procedimientos de análisis estadístico se sustentaron en 2 figuras, 28 tablas y 2 gráficos geométricos–descriptivos.

CAPÍTULO III.

RESULTADOS

CAPÍTULO III. RESULTADOS

Se estudiaron 235 pacientes, de ellos 170 del sexo femenino (72.3%) y 65 varones (27.7%) comprendidos 119 en el grupo etario de los menores de un año (81.3%), 41 estuvieron entre 1 y 5 años (17.4%) y sólo 3 pacientes fueron mayores de 5 años (1.3%).

La edad promedio de las niñas fue de 9.6 meses y la de los varones de 4.3 meses, al analizar este aspecto desde el punto de vista estadístico existió una diferencia significativa ($p=0.00015$).

Del total de los casos estudiados, 125 presentaron alteraciones gammagráficas en la fase aguda de la infección (pielonefritis), lo que representa el 53.2%. Todos estos casos tenían defectos de captación focales o globales, con predominio de los primeros, 17 casos reflejaban además una disminución del tamaño renal (13.6%). La afectación funcional con FRR menor o igual a 43% se presentó en 50 pacientes estudiados (40%). La presencia de riñones aumentados de tamaño con hipocaptación global solo se reportó en 5 pacientes (4.0%). (**Gráfico 1**)

Inicialmente se realizaron asociaciones de variables demográficas con los hallazgos gammagráficos agudos (**Tabla1 y 2**). Al relacionar la edad y el sexo

con el resultado de la gammagrafía en fase aguda no se demostró asociación significativa.

Cuando se identificaron a partir de los cultivos de orina, a los microorganismos causales de infección, se observó que *E. coli* se aisló en la mayoría de los casos (87.6%). *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Enterobacter* spp le siguieron en ese mismo orden en cuanto a la frecuencia, mientras que *Pseudomona* spp, *Acinetobacter* spp, *Citrobacter* spp y *Serratia* spp se aislaron en un caso cada una. (**Tabla 3**)

Cuando se analizó la duración de la fiebre en función del resultado de la gammagrafía, la prolongación de la duración de la misma antes del diagnóstico y tratamiento, fue mayor en pacientes que presentaron alteraciones corticales, demostrándose una relación sustancial entre esta variable y la PNA ($p=0.026$). (**Tabla 4**)

La intensidad de la fiebre fue otra variable clínica estudiada (**Tabla 5**) y la temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ predominó en los pacientes con signos de PNA, con la cual tuvo una relación fundamental ($p=0.001$).

Las variables de laboratorio analizadas también se relacionaron significativamente con los resultados gammagráficos en fase aguda y tanto el conteo global de leucocitos sanguíneos superior a 15 000/ml ($p=0.008$) (**Tabla 6**), la VSG acelerada ($p=0.003$) (**Tabla 7**) y la PCR sérica elevada ($p=0.000$) (**Tabla 8**), mostraron una relación importante con las alteraciones renales en la fase aguda de la infección, siendo esta última altamente significativa como se puede reflejar en el resultado del valor de la p , en cada caso particular.

A estas variables se les calculó además la media o valores promedios, tanto para la intensidad de la fiebre, como la duración de la misma, así como para la VSG y la PCR las cifras fueron superiores en los casos con gammagrafía positiva, demostrándose una relación significativa entre estos valores y la extensión de la infección al parénquima renal. (**Tabla 9**)

A través de la curva ROC, se analizó la capacidad de las variables clínicas (intensidad de la fiebre y duración de la misma) y de laboratorio (Conteo global de leucocitos sanguíneos, VSG y PCR sérica), de uso rutinario en la práctica asistencial, para diagnosticar la presencia de una PNA por separado y unidas (“condición clínica”). Como puede observarse en el **Gráfico 2 (Tabla 10)**, son las variables PCR sérica y “condición clínica” las que mejor pueden discernir entre la presencia o no de una PNA (área bajo la curva de 0.654 y 0.702, respectivamente), a partir de la serie de casos estudiados. Un comportamiento diferente, teniendo en cuenta el área bajo la curva y el nivel de significación estadística, tiene el conteo global de leucocitos sanguíneos, con un área bajo la curva muy cercana a 0.5 (0.569) y una $p=0.06$. La **Tabla 11**, reafirma la consistencia de la condición clínica, en la medida que aumenta el número de componentes positivos de la misma, se incrementa el porcentaje de positividad de la primera gammagrafía, es decir, cuando los pacientes presentaron una sola variable clínica o de laboratorio positiva, el porcentaje de pacientes en ese grupo con gammagrafía alterada fue de un 17.2%, valor contrastante con el 76.5% observado cuando los pacientes presentaban las 5 variables analizadas

positivas. El área bajo la curva ROC para la condición clínica supera en valor a las variables individuales analizadas, con un valor de 0.702. (**Gráfico 2**)

Otra prueba realizada a todos los pacientes durante la hospitalización fue el US renal y vesical. Su resultado se interpretó como normal, o positivo cuando se reportó la presencia de dilatación pielocalicial con o sin dilatación de uréteres y alteraciones uretrovesicales, estas últimas sólo presentes en los dos pacientes con valva de uretra posterior. El 70.8% de los casos con US positivo mostró resultado anormal de la primera gammagrafía y su relación fue altamente significativa ($p=0.0045$). (**Tabla 12**)

La UCGM se realizó en todos los niños estudiados después de la fase aguda de la infección y mostró que 46 (19.6%) pacientes presentaron RVU primario y 2 valvas de uretra posterior y reflujo secundario, los cuales se excluyeron del análisis por presentar malformación urológica. (**Tabla 13**)

La presencia de RVU se asoció fuertemente con las alteraciones gammagráficas agudas, pues casi el 70% de los pacientes con reflujo tuvieron signos de PNA ($p=0.016$). (**Tabla 13**)

El RVU fue unilateral en 21 pacientes y bilateral en 25 para un total de 71 unidades renales con RVU. De los casos con RVU primario en 24 el reflujo fue de bajo grado (Grados I, II y III) y 22 con reflujo de alto grado (Grados IV y V). Todos los casos con reflujo de alto grado mostraron hallazgos de PNA, lo cual se presentó en menos de la mitad de los que tenían reflujo de bajo grado. El 25% de los casos con reflujo de bajo grado presentó alteración funcional (FRR

$\leq 43\%$), lo cual sucedió en el 77.3% de aquellos con RVU de alto grado ($p=0.001$).

Por medio del AC se investigó la influencia simultánea del conjunto de variables que en el análisis univariado, presentaron una asociación estadísticamente significativa con resultados de la primera gammagrafía, congruentes con la presencia de signos de PNA (variable dependiente). Como variable independiente se incluyó además la variable “condición clínica” (**Figura 1**)

El AC muestra que sólo tres variables conformaron el modelo: condición clínica, agente etiológico y la UCGM; y que la primera variable “condición clínica” fue el mejor predictor de la presencia de PNA. Para aquellos pacientes con ninguna o una sola condición clínica positiva (**Nodo 1**), el riesgo de presentar PNA fue bajo (18.8%), en el caso de aquellos pacientes con 2 o 3 condiciones clínicas positivas (**Nodo 2**), el riesgo aumentó (55.1%). En este grupo de pacientes existe un riesgo superior al 90% (92.9%) de presentar PNA, si se aisló en el paciente un agente etiológico diferente a *E. coli*. En el grupo con más de 3 condiciones clínicas positivas el riesgo de presentar PNA fue de un 71.2% (**Nodo 3**).

La regresión logística dicotómica paso a paso confirma lo anterior, primero la condición clínica, luego el agente etiológico y finalmente la UCGM (**Tabla 14**) y la ganancia de capacidad explicativa del modelo es, en todos los casos, significativa, sin embargo no lo es en relación con el US, que no es incluido ni en el árbol ni el modelo de regresión.

A los 125 pacientes con alteraciones gammagráficas se les repitió el estudio de 6 a 9 meses después del insulto inicial. Del total, 50 mostraron hallazgos compatibles con DRP, lo que representa el 21.3% de todos los pacientes estudiados y el 40% de los casos con PNA.

Los 50 niños con DRP presentaron defectos de captación del radiofármaco, principalmente a nivel de los polos renales, los 17 casos con disminución del tamaño renal en el estudio inicial mantuvieron la alteración en la gammagrafía evolutiva.

La FRR menor o igual a 43% estuvo presente en 50 de los casos iniciales y se mantuvo en 38 de los que desarrollaron cicatrices renales.

De los 50 casos con DRP, 40 fueron menores de 1 año, 9 estuvieron comprendidos entre 1 y 5 años y sólo uno fue mayor de 5 años. Cuando se realizó análisis estadístico para verificar la relación con los resultados gammagráficos, no se encontró relación significativa ($p=0.95$) (**Tabla 15**), lo mismo sucedió con el sexo ($p=0.055$). (**Tabla 16**)

Al relacionar la duración e intensidad de la fiebre con la presencia de cicatrices renales no se demostró asociación estadísticamente significativa. (**Tabla 17 y 18**)

El análisis de las variables de laboratorio mostró una asociación muy significativa ($p=0.009$) entre el conteo global de leucocitos sanguíneos superior a 15 000/ml y la presencia de DRP, la OR fue 2.9 y el intervalo de confianza al 95% de 1.2 a 6.9. (**Tabla 19**)

Los valores de la VSG y PCR, como variables cualitativas dicotomizadas no se asociaron significativamente con el DRP. (**Tablas 20 y 21**)

Al realizar el análisis con las variables (duración e intensidad de la fiebre, conteo global de leucocitos sanguíneos, VSG y PCR sérica) en forma cuantitativa por comparación de medias y al aplicar el test de Student, sólo mostraron significación estadística en el caso de la VSG y la PCR. (**Tabla 22**).

Las variables imaginológicas investigadas fueron el resultado del US renal y vesical y la presencia de RVU en la UCGM, ambas mostraron una fuerte asociación con la presencia de cicatrices renales en el estudio univariado. De los 50 pacientes con DRP el 65.6% tenía reflujo y la probabilidad de tener cicatrices renales, según este estudio, aumenta más de 4 veces entre los que presentan reflujo, si se trata de un reflujo alto grado la probabilidad se incrementa a casi 20 veces. (**Tabla 23, 24 y 25**)

De las 71 unidades renales con RVU 26 desarrollaron DRP para un 36.6%.

El 6.0% de los casos tuvieron recurrencias de la ITU pero sucedieron en pacientes que no tenían alteraciones gammagráficas, o después de realizada la gammagrafía evolutiva, lo cual no influyó en el resultado de la segunda gammagrafía.

Otro aspecto importante asociado con la presencia de DRP, lo constituyó la presencia de infección con un microorganismo diferente de *E. coli*. En estos casos el riesgo de presentar un DRP, fue más de 46 veces superior. (**Tabla 26**)

Después se procedió de manera similar con el análisis multivariado en relación con positividad de la segunda gammagrafía, en este caso sólo se hizo uso de la

regresión logística, en la que fueron incluidas todas las variables del análisis univariado y se indagó su relación con la presencia de DRP (variable dependiente). Como puede apreciarse en la **Tabla 27** sólo el conteo global de leucocitos sanguíneos $\geq 15\ 000/\text{ml}$, la presencia de RVU (UCGM positiva) y la infección por un microorganismo diferente de *E. coli*, se asociaron de forma independiente con la presencia de cicatrices renales.

Cuando se realizó el estadiamiento de la enfermedad renal crónica en los pacientes con DRP mediante el cálculo del filtrado glomerular por la fórmula de Schwartz et al. (99, 101), se encontró que de los 45 pacientes en los que se calculó el filtrado glomerular, 43 (95,5%) se encontraba en un estadio 1, 1 paciente se encontraba en el estadio 3a (2,2%) y 1 en el estadio 4 (2,2%).

(Tabla 28)

A partir de todos estos resultados se diseñó un flujo de manejo de pacientes pediátricos con una primera ITU febril, en cuanto a la utilización de las técnicas imaginológicas. (**Figura 2**) Como puede observarse la fase inicial común a todos los pacientes está basada en análisis de la positividad de los diferentes elementos que conforman la variable condición clínica (días con fiebre antes de tratamiento (más de tres días); intensidad de la fiebre ($\geq 39^\circ\text{C}$); VSG ($\geq 30\ \text{mm/h}$); PCR ($\geq 20\ \text{mg/dl}$); conteo global de leucocitos sanguíneos ($\geq 15\ 000/\text{ml}$). Como resultado de este análisis el paciente quedaría agrupado en uno de los tres grupos: un primer grupo que incluiría aquel paciente con uno o ningún parámetro positivo, un segundo grupo que agruparía aquellos pacientes con 2 o

3 parámetros positivos y un último grupo en el cual se incluiría aquellos pacientes con 4 o 5 parámetros positivos.

En todos los casos del primer grupo se realizaría un US renal y vesical, y de ser positivo sería indicada una UCGM, en caso contrario el paciente sería seguido de forma expectante. De dar la UCGM positivo se le realizaría al paciente a los 6-9 meses la gammagrafía renal.

En el caso de la presencia de 2 o 3 condiciones clínicas positivas, la diferencia vendría dada por el hecho de tomar en consideración el tipo de infección, si es por *E.coli* y el US fuera normal la conducta sería expectante, al igual que en el caso de los pacientes con US positivo y UCGM negativa, no así en el caso de tratarse de una infección por un agente diferente de *E.coli*, estos pacientes serían tributarios de todas las pruebas imaginológicas propuestas al igual que en el caso en el cual el paciente presentara 4 o más condiciones clínicas positivas.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

Este capítulo aborda la discusión de los resultados, presentando primeramente aspectos generales, seguidos por los comentarios de los estudios internacionales y su relación con los resultados de la investigación que nos ocupa.

Casi las dos terceras partes de los casos estudiados con primera ITU febril fueron del sexo femenino, aspecto éste que coincide con varios de los reportes internacionales. (91, 102-104). Donoso y cols. (91), en su estudio para identificar los factores de riesgo de cicatrices renales, citado previamente, revisaron las fichas clínicas de pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital, entre los años 1991 y 1999 con diagnóstico de primera PNA, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se observó que el 59% de los niños estudiados eran del sexo femenino. Soyly *et al.* (102) en su trabajo acerca de los predictores de cicatrices renales en niños con ITU y RVU primario, refieren que el 61% de la muestra fueron hembras; igual porcentaje representó el sexo femenino en los casos estudiados por Garin y cols. (103) en su investigación para determinar el significado de los hallazgos clínicos y de laboratorio en la localización del sitio de infección.

Naseri y Alamdaran (105) en el análisis prospectivo de 183 pacientes pediátricos con ITU sintomática realizado en Irán, el 71% de los casos fueron del sexo femenino y el 29% restante varones, valores muy parecidos a los encontrados por Moreno en la Fundación Cardio-infantil de Colombia. (106)

En el estudio prospectivo realizado por Ismaili y otros (107), en el cual se caracteriza la primera ITU febril en niños, también hay un predominio de las niñas, ellas representan el 63% de los casos estudiados. Como se ha señalado con anterioridad, la uretra más pequeña de la niña, pudiera explicar este predominio de las ITU, con relación al varón, entre el sexto y los 12 meses de vida. (61, 76, 77)

La edad promedio de presentación fue menor en los varones (4.3 meses) en relación a las niñas (9.6 meses), lo cual apoya los reportes acerca de que las ITU son más frecuentes en el sexo masculino en las edades extremas de la vida (88, 92, 103, 107-111)

Alshamsam y otros (112) estudian 130 niños menores de 12 años y señalan también, que la edad promedio de presentación de la primera ITU febril fue menor en varones que en las niñas.

En el grupo de estudio más del 80% de los casos fueron menores de un año, esto coincide con los reportes previos que las ITU febriles tienen su mayor incidencia en el primer año de vida en ambos sexos. (3, 103)

Garin y cols. (113) en el estudio realizado en Tampa y en Chile, el cual incluyó 185 pacientes observaron un franco predominio de pacientes femeninas y de menores de un año (74%).

Preda *et al.* (108) en un trabajo prospectivo realizado en lactantes con su primera ITU sintomática, en el cual estudiaron 290 pacientes, encontraron superioridad de pacientes del sexo femenino y la edad de debut en los varones fue significativamente menor que en las hembras.

Swerkersson y cols. (92) al investigar la relación entre ITU, RVU y DRP, analizaron 303 niños menores de 2 años, en este caso si bien la mayoría fueron varones, la edad media de presentación en ellos fue de 3.1 meses, muy inferior a la de las niñas (8.5 meses), resultado éste muy similar a lo obtenido en la actual investigación con relación a la edad de presentación según el género.

Taskinen y Ronnholm (88) al evaluar el valor de los signos clínicos y las malformaciones urológicas como predictores de cicatrices renales en niños después de una PNA estudiaron un total de 64 casos, con una distribución etaria entre 0.1 a 15.5 años (media 1.7) las niñas y los varones entre 0.02 a 5 años (media 0.3), observando también un predominio de este cuadro en edades más tempranas en el varón. De manera similar Ansari Gilani y cols (109) cuando evalúan la importancia del factor tiempo en los resultados gammagráficos agudos en 119 niños con primer episodio de ITU, la mayoría de ellos (78.2%) fueron del sexo femenino; y la edad media al momento del diagnóstico fue de 7.5 meses para los niños y 23.0 meses para las niñas. Lo anterior apoya otro resultado de la presente investigación, las ITU son más frecuentes en los varones en los primeros meses de la vida.

En el presente estudio el 53.2 % de los casos presentó hallazgos gammagráficos sugestivos de PNA (**Gráfico 1**). En la evaluación gammagráfica

inicial el 13.6 % mostró disminución del tamaño renal, patrón este no característico de la fase aguda de la ITU, de ellos más de la mitad presentaban reflujo vesicoureteral, lo cual hace pensar que probablemente ostentaban daño renal congénito y no adquirido secundario a la infección. Por tanto, en opinión de la autora, el tamaño renal debe ser un aspecto importante a considerar durante la realización del ultrasonido prenatal. Montini *et al.* (8), en su artículo sobre valor de los estudios por imágenes en la primera ITU febril en los niños pequeños hallan que el 54% presentan defectos de captación en el estudio gammagráfico, evaluados durante o inmediatamente después de la infección.

En la revisión sistemática realizada por Shaikh y cols. (12) en el 2010, acerca del riesgo de cicatrices renales en niños con primera ITU encontraron que como promedio el 57% de estos niños tenían evidencias de alteraciones gammagráficas compatibles con PNA. La autora en su publicación sobre gammagrafía renal en pacientes con primera ITU febril, encontró que el 54% de los casos presentó extensión de la infección al parénquima renal. (114) Otros estudios internacionales también señalan la presencia de hallazgos consistentes con PNA en la gammagrafía inicial entre el 40 y 70% de los casos con ITU febril, lo cual coincide con los resultados de la presente investigación. (6, 37, 86, 88, 92, 103, 106, 108, 115, 116)

Sin embargo, en un estudio reciente, realizado en Grecia que incluyó a 98 lactantes con una edad media de 4.2 meses, sólo se demostró cambios parenquimatosos agudos en el 16.3% de los lactantes y este bajo porcentaje lo asociaron los autores con el hecho, de que la mayoría de los casos fueron

lactantes menores de tres meses y estos niños entre dos y tres meses presentan inmadurez de la función tubular propia de esta edad. Por otra parte señalan que estos pacientes son tratados más tempranamente y tienen criterios de ingresos diferentes. (117)

Por el contrario, Donoso y cols. (118) reportan un porcentaje superior de pacientes con alteraciones gammagráficas agudas (79%), pero parten de pacientes con criterios clínicos muy sugestivos de PNA. También fue muy superior el porcentaje de positividad de PNA por gammagrafía reportado en el ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado realizado en Italia donde se analizaba las recurrencias en pacientes con o sin profilaxis antibiótica después de ITU febril (91.5%), lo cual no ha sido reportado por otras investigaciones. (71)

El porcentaje de pacientes que desarrolló un DRP en el presente estudio fue de 21.3%; y representó el 40% de aquellos con PNA.

El 10-30% de niños con ITU febril desarrolla DRP. Este constituye un factor de riesgo de complicaciones futuras, aunque en un trabajo de seguimiento a largo plazo de pacientes con ITU en la infancia, evaluados de 6 a 17 años, el 15% de ellos tuvo defecto parenquimatoso unilateral y 3% retardo en el crecimiento renal, ninguno presentó alteración funcional renal ni hipertensión arterial y concluyen que el riesgo de secuelas a largo plazo después de una ITU es muy bajo. (12, 17, 88, 89, 98, 119)

Montini y cols. (8) reportan una frecuencia de DRP de un 15% en pacientes con una primera ITU febril, mientras que Hoberman *et al.* (32) reportan una

frecuencia más baja (9.6%) y plantean que puede deberse a una activa vigilancia para la ITU febril, con la consiguiente aplicación de un tratamiento oportuno.

Se ha señalado que el DRP se presenta en el 50% de los niños diagnosticados con PNA. (6) Sin embargo Donoso y cols. (91) reportan un porcentaje más bajo (39%), más cercano al obtenido en el presente estudio. Esto pudiera estar relacionado con el manejo adecuado de estos pacientes, una vez ingresados.

En este estudio no se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre la edad, el género y la presencia de alteraciones en la primera gammagrafía y segunda gammagrafía, sugestivas de PNA o de DRP, respectivamente. Resultado similar reporta Oh y otros (16) que también refieren la independencia de la edad con relación a la presencia de alteraciones gammagráficas agudas ($p=0.957$) y aunque cuando analizan la variable sexo en el análisis univariado se observó asociación ($p=0.045$), en el análisis multivariado no se demostró la asociación de esta variable de manera independiente ($p=0.354$). Oh y cols.(16) tampoco encuentran asociación entre el sexo y la edad y la presencia de DRP en el análisis multivariado.

El retraso en la instauración de la terapéutica se ha sugerido constituye un factor importante en el desarrollo de las cicatrices renales. Una forma de evaluar el tiempo que el paciente estuvo sin tratamiento antibiótico fue la duración del cuadro febril previo al inicio de la antibióticoterapia. En este trabajo se demostró en el análisis univariado, que el tiempo de duración de la fiebre se asoció significativamente con la extensión de la infección al parénquima renal,

mientras que en el análisis multivariado no se encontró esta asociación, aunque esta variable formó parte de la variable condición clínica. Tampoco se encontró relación entre la misma y la presencia de DRP.

Estos resultados son congruentes con lo reportado por Doganis *et al.* (120) quienes concluyen que el tratamiento apropiado y precoz de la infección disminuye la probabilidad de afectación renal en la fase aguda, pero no previene la formación de cicatrices renales. (120)

Otro estudio realizado por Lee y cols. (17) ya citado, se encontró, que la duración media de la fiebre antes y después del tratamiento, así como la intensidad de la fiebre no se asociaron significativamente con la formación de cicatrices renales en pacientes con PNA.

Por el contrario Gilani y cols. (109) si encuentran asociación entre el retraso en el tratamiento y la presencia de alteraciones gammagráficas compatibles con PNA. Aunque estos autores aducen el hecho de los altos valores de retraso y de gammagrafías positivas, pueden tener un valor mucho más importante en los países en vía de desarrollo, que en los países desarrollados.

Hewitt y cols. (121) estudiaron 287 niños de 1 mes hasta menos de 7 años de edad, con PNA confirmada por gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA; observaron que el retraso progresivo del tratamiento antibiótico (de menos de 1 día a 5 días) después del inicio de la fiebre no se asoció significativamente con el riesgo de la presencia de cicatrices renales en una segunda gammagrafía realizada a los 12 meses.

Oh *et al.* (16) en Corea del Sur, muestran que el retraso en la terapéutica fue un factor predictivo importante para los defectos de captación agudos y la formación de cicatrices renales. Consideran que la reacción inflamatoria aguda y los metabolitos tóxicos liberados de los leucocitos polimorfo nucleares infiltrantes parecen dañar el tejido renal y la duración de esta reacción puede determinar la severidad y la extensión de las lesiones.

Buonsenso y Cataldi (122), en su artículo de revisión señalan que la presencia de fiebre aumenta la probabilidad que el riñón esté involucrado y se asocia con la presencia de malformaciones del TU y a un incremento del riesgo de cicatrices renales, lo que soporta además según la opinión de estos autores, que el retraso en el tratamiento de la PNA, incrementa la probabilidad de DRP.

Finnell y cols. (123) en su análisis sobre diagnóstico y manejo en primera ITU febril hace referencia a que el tratamiento antibiótico temprano puede disminuir el riesgo de DRP, refleja además que niños con retardo en el tratamiento mayor a 48 horas después del comienzo de la fiebre pueden tener un riesgo superior al 50% para desarrollar cicatrices renales adquiridas.

Por su parte Hiraoka *et al.* (124) consideran que el diagnóstico de la infección urinaria en niños pequeños, a menudo se realiza tardíamente, lo cual puede llevar a DRP, para ellos, la fiebre por más de 24 horas antes del diagnóstico indica alto riesgo de alteración renal y requiere de un inmediato tratamiento efectivo para evitar el DRP.

En el Hospital William Soler de La Habana, un grupo de investigadores estudiaron este tema, y no se comprobó relación entre el inicio de los síntomas, comienzo de la terapéutica y la lesión cortical. (50)

En el presente estudio en el análisis univariado, la leucocitosis superior a 15 000/ml, la VSG acelerada y la PCR positiva mostraron fuerte asociación con las alteraciones corticales agudas. Pero en un análisis multivariado realizado sólo la PCR se asoció con la PNA (resultado no mostrado).

Cuando estas variables manejadas como variables dicotómicas se agruparon con la intensidad de la fiebre y la duración de la fiebre antes del tratamiento en una sola variable, “condición clínica”, ésta si se asoció de manera independiente con la presencia de PNA. Se considera adecuado señalar que la variable “condición clínica” es un indicador de la presencia de PNA, que va a condensar la información que proporcionan las otras variables y que las supera a cada una por separado.

Para el DRP, la leucocitosis superior a 15 000/ml también se comportó como un predictor, los valores promedios de la PCR y la VSG fueron superiores en los casos con cicatrices renales, pero sólo se demostró asociación al aplicar pruebas de comparación de medias.

Para Donoso y cols (118) y Preda *et al.* (108) la PCR fue la única variable de laboratorio que mostró asociación significativa con las alteraciones corticales agudas. Resultados similares encontró la autora de esta investigación en su publicación sobre predicción de daño renal en pacientes con primera ITU febril, de los 100 pacientes estudiados el 58% presentó PNA y la PCR elevada fue la

única variable que se asoció significativamente con las alteraciones gammagráficas agudas. (125)

En el estudio de Gilani y otros (109) de niños iraníes, mencionado anteriormente, el conteo de leucocitos superior a 13 500/ml resultó ser un predictor de alteraciones gammagráficas en la fase aguda.

Taskinen y Ronnholm (88) señalan el rol de la PCR mayor de 100 mg/l para predecir los defectos corticales agudos, en particular cuando se asocia a una temperatura superior a 39°C. Oh y col. (16) reportan que en un análisis multivariado los niveles elevados de VSG y PCR fueron capaces de predecir los defectos corticales agudos. Moreno y cols.(106) también muestran la asociación de la PCR, la VSG, los leucocitos en sangre y orina y los niveles de nitrógeno ureico, con la presencia de PNA.

Benador y cols. (26) en su trabajo encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de PCT, PCR y conteo de leucocitos en niños con PNA, pero sólo la PCT tuvo una buena correlación con hallazgos gammagráficos anormales.

Printza *et al.* (117) por su parte demostró la relación entre la leucocitosis, la VSG acelerada y la elevación de la PCR con los resultados gammagráficos agudos. Sin embargo, Herz (29) en su comentario sobre el nuevo enfoque de estudio para los pacientes con infección febril del TU se refiere a que múltiples trabajos han mostrado que la fiebre, leucocitosis, VSG y PCR elevadas no son adecuadas para determinar la extensión de la infección al parénquima renal, pero obsérvese que en la mayoría de los estudios estas variables se analizan

por separado mientras que en el presente estudio se unen sus efectos en una sola variable lo que parece mejorar su capacidad para predecir la infección del parénquima renal, aunque los resultados distan de ser óptimo sobre todo en cuando el número de variables positivas es menor.

En el trabajo de Yildiz *et al.* (126), publicado recientemente se investigó la relación de la PCR con las cicatrices renales y el RVU en pacientes con ITU, se analizaron además con los niveles de fibronectina, beta-2- microglobulina y se observó que los niveles urinarios de beta-2- microglobulina y séricos de PCR de alta sensibilidad fueron mayores en pacientes con su primera ITU y durante las recurrencias, este estudio proporciona evidencias que la inflamación tubulointestinal puede continuar en periodos libres de infección en pacientes con RVU, y concluyen que los niveles elevados de PCR de alta sensibilidad puede ser un marcador beneficioso para el seguimiento de la inflamación renal crónica o progresión a insuficiencia renal crónica.

La autora considera a partir de los resultados de esta investigación y los reportes analizados, que la duración de la fiebre antes del inicio del tratamiento y su intensidad se relacionan sustancialmente con los cambios pielonefríticos agudos, no así con las cicatrices renales, que los resultados de la interacción hospedero-parásito están influenciados además por factores genéticos e inmunológicos. Al evaluar integralmente al paciente, se deberá tener en cuenta, además de su presentación clínica, el resultado del conteo global de leucocitos sanguíneos, la VSG y la PCR, los cuales expresan la magnitud del proceso inflamatorio secundario a la infección.

El desarrollo de una ITU depende de la integridad de los mecanismos de defensa del hospedero (en el presente estudio representado por algunos de los componentes de la variable "condición clínica"), de factores anatómicos y de la virulencia del organismo infectante.

El principal patógeno responsable de la ITU en los pacientes estudiados fue *E. coli*, seguido de manera distante por *Klebsiella* spp. Comportamiento similar fue reportado por Ismaili *et al.* (107, 110) en sus dos estudios, donde *E. coli* estuvo presente en el 91 y en el 88% de los aislamientos, seguido en frecuencia por *Klebsiella pneumoniae* (4% y 7%). Se señala que muchas de las ITU en el niño son producidas por bacilos aeróbicos gramnegativos y *E. coli* está presente entre el 88 y el 93% de los casos con primera ITU febril. (107, 108, 110, 127). De forma general en los estudios analizados, *Klebsiella pneumoniae* constituye el segundo microorganismo en frecuencia, pero ésta no sobrepasa por lo general el 20%. (107, 108, 110, 122, 127-130) Esta especie perteneciente a la familia de *Enterobacteriaceae*, se aísla en el 95% de las infecciones producidas por el género *Klebsiella*. Entre los mecanismos que tiene esta especie para producir la infección se encuentra presencia de antígenos capsulares K1 y K2 asociados con la localización extraintestinal de esta bacteria. (131) Si bien *E. coli* se aisló con mayor frecuencia fue la presencia de infecciones por microorganismos diferentes a *E. coli*, quien se asoció en el presente estudio, con un incremento del riesgo de PNA y de cicatrices renales. Resultados similares también se han reportado por otros autores. (108, 132, 133)

En estudio realizado por Díaz Álvarez y otros (134) en 427 recién nacidos, atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, entre 1992 y el 2010; con la primera ITU, de localización alta (criterios clínicos), y que se le realizaron US y UCGM y donde se analizó la asociación entre la presencia de RVU y otras anomalías del TU, con el tipo de microorganismo causal de la ITU; estos investigadores encontraron que *E. coli* estuvo presente en el 64.6% de los aislamientos, las anomalías del TU en el 23.6% de los pacientes y en particular el RVU en el 19.2%. Reportan además que el RVU se asoció de forma estadísticamente significativa con el aislamiento de un agente causal diferente a *E. coli* (RR: 1.56; $p < 0.05$). Encontraron un comportamiento similar cuando se tuvo en cuenta cualquier tipo de anomalía del TU (RR: 1.64; $p < 0.01$).

Se ha observado diferencias en las cepas de *E. coli* que infectan el TU, las menos virulentas se encontraron asociadas con la presencia de cistitis y disfunciones vesicales, mientras que las más virulentas se asociaban a cuadros febriles y la presencia de RVU. (127)

Preda *et al.* (37) han reportado en un estudio citado previamente, la presencia de infección por microorganismo diferente a *E. coli* en sólo 6% de los niños sin RVU, en el 12% de aquellos con reflujo grados I y II y en el 30% de los casos con reflujo grados III a V, y este aumento de la frecuencia fue significativo tanto para hembras como varones.

Preda y cols. (108) también han reportado, que la presencia de una infección diferente de *E. coli* se asocia con el desarrollo de cicatrices renales. Este hecho

se relaciona en gran medida con la importancia de la virulencia del agente infectante en la evolución de la ITU.

Díaz y cols. (51) también han reportado en un estudio en neonatos, la asociación de la infección por un microorganismo diferente a *E.coli* con el DRP. Por el contrario, Printza y cols. (117) después de estudiar 98 lactantes con primer episodio de ITU febril encuentran que *E. coli* se aisló en el 83.6% de los cultivos de orina de estos pacientes, pero no hallan correlación entre el tipo de bacteria y la afectación renal.

En un estudio publicado recientemente y realizado por Megged (135), este autor concluyó que el *Staphylococcus aureus* es un patógeno poco frecuente en niños con infecciones urinarias, pero su aislamiento fue superior en aquellos pacientes que presentaban US y UCGM positivos, lo que sugiere que el aislamiento de este microorganismo debe orientar a la búsqueda malformaciones del TU y RVU.

Se ha observado, por ejemplo, que el 50% de las PNA complicadas son producidas por bacterias que producen hemolisina α , toxina perteneciente a una familia de proteínas muy expresadas por bacterias gramnegativas. *E.coli* hemolisina α positivas pueden inducir daño endotelial y vasoconstricción renal, por liberación de endotelina intrarrenal. Las cicatrices renales constituyen una complicación frecuente de las infecciones con este tipo de cepas. Además la hemolisina α , es capaz de estimular el daño de la membrana celular y apoptosis mediados por la óxido nítrico sintetasa. (59)

Los factores anatómicos también afectan la evolución de la ITU. El diagnóstico de RVU determinado por UCGM, constituyó el otro factor asociado con la presencia de PNA y DRP en los análisis multivariados. El RVU es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de PNA y DRP, estando presente entre el 20 al 40 % de los casos estudiados con primera ITU. (17, 37, 107, 108, 110, 116, 136, 137)

Sin embargo, existen autores que no han encontrado una fuerte asociación con la presencia de DRP. Taskinen y Ronnholm (88) revelaron que las cicatrices renales en el post- pielonefrítico, en la mayoría de los casos no están asociadas con RVU y que son causadas por la infección. Gordon y cols. (138) en la revisión y meta-análisis realizada detectaron una débil relación entre la presencia de RVU y afectación cortical renal en niños hospitalizados con ITU. Moorthy y cols. (139) en el estudio realizado reportaron que solo el 16% de los niños con RVU tenían una gammagrafía con DMSA anormal.

Swerkersson *et al.* (92) señalan la asociación del RVU con el DRP, en el niño, sin embargo la asociación era más importante con la PNA en las niñas. Aktas y cols. (96) demostraron que al aumentar el grado de reflujo se incrementa la posibilidad y severidad de alteraciones gammagráficas, siendo más frecuente en estos casos la afectación funcional renal, lo cual no fue significativo en los casos con reflujo de bajo grado o sin él.

En la revisión sistemática realizada por Shaikh y cols. (12), los niños con RVU tuvieron 1.5 veces más probabilidad de presentar cambios gammagráficos agudos correspondientes a PNA, que aquellos sin reflujo, aunque en su análisis

muestran que la PNA y las cicatrices renales ocurren en pacientes sin esta malformación pues el reflujo no es el único factor de riesgo para el DRP.

Ajdinovic y cols. (140) analizaron 201 niños con ITU, y encontraron que el 39.5% de los riñones evaluados presentó RVU y el 15.2% DRP, el número de cicatrices aumentó significativamente con el grado de reflujo, pero no hubo diferencia significativa en la incidencia de cicatrices entre riñones sin reflujo y aquellos con reflujo de bajo grado

En el presente estudio en el análisis estadístico univariado fueron predictores de DRP la leucocitosis superior a 15 000/ml, los valores elevados de VSG y PCR, el RVU, el aislamiento microbiológico diferente a *E. coli* y la presencia de signos ultrasonográficos asociados con el DRP. En el análisis multivariado sólo la leucocitosis superior a 15 000/ml, la presencia de RVU y la infección por un microorganismo diferente a *E. coli* podían predecir de forma independiente la presencia de DRP.

Hewitt *et al.* (121, 141) y Montini *et al.* (71), al referirse al tratamiento de la PNA y el riesgo de cicatrices renales plasmaron que la rápida detección y tratamiento de la ITU febril en niños resultó ser inefectivo para reducir el riesgo de cicatrices renales pero abogan por el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado para aliviar los síntomas agudos. Resultado diferente reportan Coulthard y cols. (142) que si encuentran que un retraso de 7 días o más se asocia con un incremento significativo de la frecuencia de cicatrices renales si se compara con niños tratados en el primer día de aparición de los síntomas. Estos autores también concluyen que los signos clínicos de presentación de la ITU en la niñez no

pueden ser usados para predecir cicatrices renales y no deben ser empleados para guiar el manejo.

Shaikh y cols. (12) en la revisión sistemática realizada, señalan que el ritmo de desarrollo de cicatrices renales se ha mantenido estable desde el 2002, alrededor del 15%. Para ellos la presencia y el grado de reflujo se asociaron significativamente al DRP. La prevalencia de cicatrices renales fue 2.6 veces mayor entre niños con reflujo que aquellos sin él (41% versus 17%). Resultó ser 2.1 veces más probable en niños con grados III-V que en aquellos con grados I y II (53% versus 25%). Los pacientes con reflujo tienen mayor riesgo de desarrollar PNA y cicatrices renales, el reflujo facilita el acceso de las bacterias al riñón y aquellos con PNA progresan más frecuentemente a DRP. Consideran, además, que la identificación del reflujo puede ser importante, pero no es necesario ni suficiente para el desarrollo de cicatrices renales, ya que en su análisis demuestran que la mayoría de las PNA y las cicatrices renales ocurren en niños sin reflujo.

En la investigación realizada en el Hospital Juan M. Márquez con el objetivo de determinar la prevalencia de DRP e identificar los factores de riesgo en neonatos con infección del TU, se encontró que la prevalencia de DRP, fue de 25.4%, después del análisis multivariado fueron predictores del DRP el ultrasonido prenatal con pielocaliectasia y el RVU de cualquier grado. (143)

Lee y cols. (17) en su estudio clínico prospectivo dirigido a identificar factores de riesgo para la formación de cicatrices renales después de un primer episodio de PNA, hallaron que el RVU fue el único factor de riesgo independiente para la

formación de cicatrices renales y que el grado de reflujo tuvo una correlación significativa con esta.

Zaki *et al.* (144) en un estudio prospectivo de 82 pacientes con PNA, el 38% de estos presentó en la gammagrafía evolutiva defectos corticales persistentes y el 32% tenía RVU. De los casos con reflujo el 50% desarrolló DRP.

Park (9), también reporta que la presencia de RVU fue el único factor de riesgo independiente para la formación de cicatrices renales en niños con PNA y la prevalencia de cicatrices renales se correlacionó significativamente con el grado de reflujo.

En otro estudio prospectivo iraní en pacientes con ITU sintomática, el RVU fue el factor predisponente para cicatrices renales más común en ambos sexos, pero con una mayor representación en los varones. (105)

Según González E y cols. (145), el RVU tiene su impacto en el tamaño de las lesiones renales después de un episodio de PNA y aquellos niños con reflujo grados III o IV son más propensos a tener cicatrices renales mayores.

Faust *et al.* (10) en su meta-análisis señalan que la incidencia de cicatrices renales posterior a una PNA, varía de una región a otra y va de 26.5% en Australia a 49.0% en Asia y concluyen que el mayor riesgo de cicatrices renales puede encontrarse en aquellos con RVU.

Con lo reportado hasta ahora sobre el DRP y su asociación al RVU, aunque este último no sea un requisito indispensable en su desarrollo, debe tenerse presente y la autora considera que todo niño con alteraciones en el US compatibles con RVU y/o en la gammagrafía realizada después de la fase

aguda de la infección, es tributario de estudio con UCGM para descartar la presencia de reflujo, y determinar en caso de estar presente el grado del mismo.

El análisis de la capacidad que tienen determinadas variables de predecir la presencia PNA y/o DRP es básico en el diseño de la forma de estudiar a un niño con primera ITU febril, mediante estudios imaginológicos. Estos estudios de imagen del TU en niños después de una ITU son realizados para la identificación y tratamiento de malformaciones con el objetivo de mejorar el pronóstico del paciente al reducir el riesgo de nuevas infecciones, DRP, hipertensión arterial e IRC. Pero en la actualidad el estudio de imagen apropiado siguiendo una ITU se mantiene como uno de los aspectos más controversiales. (146) Tullus (147) en su comentario editorial sobre dificultades en el diagnóstico de ITU en niños pequeños hace referencia a que los casos con ITU son investigados y tratados de forma diferente en diversas partes del mundo y también en diferentes partes del mismo país.

En un artículo basado en la evidencia sobre ITU en niños, Merguerian y cols. (148) concluyen que aunque la ITU es común, el riesgo de desarrollar cicatrices renales y sus complicaciones futuras es extremadamente bajo, que el amplio uso de imágenes en las últimas tres a cuatro décadas no ha conducido a reducción en la incidencia de IRC, por tanto, la exploración a todos los niños no está indicada y además no es efectivo ni clínica ni económicamente. En la actualidad, después de la publicación de las guías inglesa y norteamericana y los resultados del estudio italiano, se prefiere la realización de la gammagrafía 9

a 12 meses después del insulto inicial para evaluar presencia de secuelas renales. (93, 149)

El US es un estudio inocuo y disponible pero tiene la desventaja de ser poco útil en la detección de defectos parenquimatosos y RVU. (14) Merguerian *et al.* (148) señalan que el porcentaje de US normales después de una primera ITU febril varía de 43.9% a 87%, y que tiene además, baja sensibilidad para detectar cicatrices renales y RVU.

En el presente trabajo las alteraciones detectadas por el US renal se asociaron con la presencia de alteraciones gammagráficas representativas de PNA (primera gammagrafía) y de DRP (segunda gammagrafía) en el análisis univariado, pero no en el multivariado.

Los miembros del subcomité para la infección urinaria de la Academia Americana de Pediatría plantean que la ultrasonografía del TU en una primera ITU tiene baja sensibilidad, mostrando que la positividad es de alrededor del 15%, de estos del 1% al 24% son resultados falso positivos y de aquellos verdaderamente positivos el 40% reflejan dilatación pielocalicial, el 10% anomalías que se pueden corregir quirúrgicamente (ureteroceles o compromiso de la unión pieloureteral) y la otra mitad corresponden a riñones en herradura o cicatrices sobre las cuales no se actúa de forma intervencionista. (123)

Internacionalmente la positividad del ultrasonido renal en pacientes con ITU es baja, oscilando entre 12 y 20 %. (150, 151). Sin embargo la sensibilidad del US, para diagnosticar el RVU de alto grado puede alcanzar valores por encima del 90%, no así en el caso de los RVU de bajo grado. (149, 152, 153)

En nuestro medio, Díaz y cols.(154) en su análisis del empleo del US en la detección del RVU en recién nacidos con ITU refieren que el US fue positivo para hidronefrosis en el 31.6% de los pacientes, pero concluyeron que el US no predice suficientemente la presencia de RVU, y que el US normal tampoco lo excluye, aún en casos con reflujo grave.

Contrario a lo anterior Ismaili *et al.* (110) señalan que cuando el US fue normal, el riesgo de no diagnosticar una anomalía renal fue extremadamente bajo y consideran que debe mantenerse el US, como investigación de primera línea en lactantes con ITU. Giorgi y cols. (151) apoyan lo anterior, reconociendo la capacidad del mismo de adicionar información.

La UCGM, es la prueba de oro para la detección del RVU, pero como se ha planteado previamente no todos los RVU se asocian con la presencia de cicatrices renales por lo que esta prueba no debe ser empleada como medio diagnóstico, de primera, para descartar DRP después de una ITU. (140)

En la última década del pasado siglo se publicaron las guías para la investigación y manejo del niño con ITU en el Reino Unido por el Colegio Médico de Real (1991) las cuales recomendaban que todos los casos se debían investigar con imágenes (US y UCGM) después de un primer episodio de ITU confirmada y realizaron recomendaciones relacionadas con la edad. En 1999 la Academia Norteamericana de Pediatría recomendó investigar los niños febriles entre 2 meses y 2 años de edad con primera ITU con US urgente y UCGM o cistografía isotópica sobre todo si no había una buena respuesta al tratamiento en las primeras 48 horas. (34, 155)

Por el contrario en los primeros 10 años del presente siglo el análisis estuvo dirigido a reducir la cantidad de radiaciones, intervenciones innecesarias, así como el traumatismo psicológico que esto conlleva para el niño y la familia, proponiéndose un enfoque de estudio más selectivo y personalizado. (6, 156-158)

En un reporte sobre investigaciones radiológicas en el seguimiento de una ITU en la práctica Australiana, también se propone una reducción significativa en la realización de pruebas invasivas. (159)

La baja frecuencia del RVU asociada con el DRP, permite cuestionar el empleo de la UCGM en el tamizaje del DRP, como se ha señalado por varios autores.(139, 159-161)

Saadeh y Mattoo (133), sin embargo, apoyan el hecho que la UCGM debería ser realizada en casos con US anormal y con alteraciones gammagráficas.

La autora se muestra en concordancia con esta última estrategia de empleo de la UCGM, aunque en el país en la actualidad se emplea además cuando existen antecedentes de RVU familiar, hallazgos clínicos compatibles con PNA y recurrencia de la infección. El empleo de la UCGM, permitió la identificación de 46 pacientes (46/235) con RVU primario, y dos con reflujo secundario a la presencia de valva de uretra posterior.

Está claro que si bien la gammagrafía con Tc_{99m} DMSA en la fase aguda también se ha utilizado para revelar la presencia de RVU, se ha visto que no se debe utilizar para reemplazar la UCGM, su sensibilidad para detectar RVU de

bajo grado no es alta y además la UCGM permite establecer el grado de reflujo. (116, 137).

Con los resultados de esta investigación y apoyándose en los resultados descritos en la literatura internacional, principalmente en la guías formuladas por la Academia Norteamericana de Pediatría, las guías del National Institute of Health for Clinical Excellence (NICE) y las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Española se propuso un flujograma para la investigación por imágenes y seguimiento de los niños con primera ITU febril en nuestro medio. (4, 43, 45, 123)

Como se ha expresado previamente (**Figura 2**), la primera gammagrafía para detectar alteraciones en la fase aguda no se realizaría en la práctica clínica de nuestro entorno, el manejo del paciente con primera ITU febril, estaría sustentado en la positividad de la variable condición clínica, definida con anterioridad, y que comprende exámenes disponibles en la asistencia rutinaria de este tipo de paciente. Si bien el US se le realizaría a todos los pacientes, téngase en cuenta que se trata de una prueba inocua y disponible en todos los niveles de atención, la UCGM sólo estaría indicada en los pacientes con US positivo, en aquellos con 2 o 3 condiciones clínicas positivas, infectados con un microorganismo diferente a *E.coli* y en los pacientes con 4 o más condiciones clínicas positivas, mientras que la gammagrafía renal con T_{C99m} DMSA a los 6 o 9 meses buscando cicatrices renales, sólo se realizaría en pacientes con UCGM positiva (RVU), infección por microorganismo diferente de la *E. coli* y

con 4 o más condiciones clínicas positivas. El resto de los pacientes serían seguidos de forma expectante.

La UCGM, según los reportes en la literatura, deberá realizarse en los casos indicados tan pronto como sea posible después de un cultivo de orina negativo. Los protocolos diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría en el acápite de Nefrología Pediátrica refieren que los resultados de la UCGM no parecen que puedan verse afectados por su realización durante el tratamiento de la ITU, por lo que no parece necesario diferir la exploración 4-6 semanas después, como se había recomendado previamente. (133, 162)

Un procedimiento similar de propuesta de un algoritmo de manejo a partir de la identificación de los factores que permitieran predecir la presencia de DRP, teniendo en cuenta las particularidades del medio, ha sido realizado por Preda y cols. (108). Estos investigadores estudiaron 270 pacientes, de ellos 70 con daño renal documentado, e identifican mediante análisis multivariado que el DRP, se asociaba de manera independiente con la PCR, los valores de creatinina, la leucocituria, el diámetro antero-posterior de la pelvis renal y la presencia de una infección causada por un agente etiológico diferente a *E. coli*. Establecen los puntos de corte para cada una de las variables que serían empleadas en el modelo a partir de un análisis de la sensibilidad y especificidad de cada variable para diagnosticar el DRP, estableciendo entonces 70 mg/dl para la PCR, 10 mm para el diámetro antero-posterior como puntos de corte y excluyeron el resto de las variables por el poco aporte de las mismas al diagnóstico. Aquellos pacientes con valores inferiores de la PCR y del diámetro

antero posterior renal, no requerirían de UCGM, ni de gammagrafía. Con este algoritmo él deja de diagnosticar 9 pacientes con DRP y 4 pacientes con RVU.

Las guías inglesa recomiendan un enfoque selectivo para estudiar los pacientes, basados en factores de riesgo, incluyendo la edad, hallazgos atípicos en su presentación clínica (seriamente enfermo, flujo urinario pobre, tumoración vesical o abdominal, creatinina elevada, septicemia, fallo a la respuesta al tratamiento con antibióticoterapia adecuada en las primeras 48h e infección con una cepa diferente a *E. coli*) y recurrencia de la ITU. Varios han sido los estudios de análisis que tratan de evaluar los algoritmos de manejo de los pacientes con una primera ITU febril. Lytzen y cols. (93) evalúan la aplicabilidad del empleo selectivo de las pruebas de imágenes (protocolo del NICE) en pacientes con primera ITU febril y estudian 96 pacientes, encontraron que 9 pacientes con RVU no son diagnosticados, por lo que no recomiendan el empleo de este protocolo. (45)

El estudio retrospectivo de Tse y cols. (163) para evaluar la aplicabilidad de un enfoque selectivo para el estudio por imágenes en lactantes menores de 6 meses con ITU de acuerdo con las guías del NICE, detectaron que un número significativo de casos con reflujo y DRP no serían diagnosticados, por lo que concluyen que no resulta una práctica óptima para los menores de 6 meses con su primera ITU.

Coulthard *et al.* (164), evaluaron recientemente la eficacia de las guías propuestas por el Colegio Médico Real de Melbourne y las guías NICE para detectar malformaciones renales y se comprobó la baja sensibilidad

de la guías NICE para este propósito, solo permitieron detectar el 44% de los pacientes con cicatrices renales, el 10% de aquellos con RVU y 40% de los niños con otras malformaciones, sugiriendo que estas guías deben ser reconsideradas. Estudio similar fue realizado por La Scola *et al.* (165) estos autores encontraron que las NICE tenían una sensibilidad de un 29% y una especificidad de un 91% para el diagnóstico de del RVU y una sensibilidad de un 38% y una especificidad de un 84% para predecir el DRP. El flujograma propuesto en el presente trabajo difiere en primer lugar en que no hace distinción en cuanto a edades, en segundo lugar difiere en los criterios iniciales empleados. El US se realiza siempre y los criterios de realización de UCGM y la gammagrafía incluyen criterios clínicos, anatómicos (malformaciones o RVU) y características del agente etiológico.

Las guías norteamericanas consideran por su parte la realización de UCGM, en aquellos pacientes con alteraciones ultrasonográficas de hidronefrosis, hallazgos sugestivos de RVU, uropatía obstructiva o cicatrices renales y rasgos atípicos en la presentación clínica o recurrencia de la infección. En el caso de este trabajo la UCGM se realizaría siempre que estuvieran presente 4 o más condiciones clínicas o 2-3 y la infección se debiera a una bacteria diferente de *E coli* y en el resto de los pacientes si el US es positivo. Es importante señalar que cuando se analizan la estrategia seguida en estas guías se observa una sensibilidad de un 27% y una especificidad de un 90% para el diagnóstico del

RVU, por lo que en la opinión de la autora la estrategia de manejo propuesta por ella, pudiera ser más efectiva en el diagnóstico de esta entidad. Otra diferencia importante es que las guías norteamericanas si bien consideran que la gammagrafía con Tc_{99m} DMSA es un abordaje útil, no recomiendan su realización, sin embargo en la propuesta de la autora, esta prueba estaría indicada en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para el DRP (presencia de RVU, agente etiológico diferente de *E. coli* y 4 o más condiciones clínicas positivas). (4, 123, 165) (**Figura 2**)

Según las recomendaciones de la Conferencia de Consenso “Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”, se realizaría la UCGM si el flujo urinario es escaso, si hay antecedentes familiares de RVU, sospecha de disfunción vesical o esfinteriana, infección por un microorganismo diferente a *E. coli*, dilatación de las vías urinarias en la ecografía o cicatrices en la gammagrafía con Tc_{99m} DMSA. (43)

En el estudio italiano los autores le restan utilidad diagnóstica al US, la realización de la gammagrafía en la fase aguda y la UCGM luego de un primer episodio de ITU febril, sugiriendo la realización de la gammagrafía a los 6-12 meses para evaluar la posibilidad de DRP. (8) A diferencia del estudio italiano en el flujograma de manejo propuesto por la autora, se plantea la realización de US en todos los casos. Por otra parte, al igual que en el estudio italiano se considera realizar la gammagrafía a los 6-9 meses, para evaluar la presencia de DRP teniendo en cuenta la condición clínica, el agente etiológico y la presencia de RVU. La UCGM, estaría indicada en caso de la presencia de 2-3

condiciones, si los pacientes están infectados con no *E coli*, si el US fuera positivo y siempre, en aquellos pacientes con cuatro o más condiciones clínicas. Montini *et al.* (3) señalan en su artículo de revisión sobre ITU febril en niños que según los últimos enfoques se sugiere realizar UCGM si el paciente presenta una ITU febril con hallazgos atípicos tales como alteraciones en el US pre/postnatal, infección por microorganismos no *E. coli*, flujo urinario anormal, evidencias de displasia o insuficiencia renal o infecciones recurrentes.

Pero debe considerarse que según el análisis realizado por La Scola *et al.* (165) con el objetivo de evaluar el comportamiento de 5 algoritmos de manejo de pacientes con primera ITU febril en cuanto a resultado, costo económico y de radiación comparados con una muestra donde se realizaban todas las pruebas imaginológicas (US, UCGM y Gammagrafía Renal con Tc 99m DMSA), citado anteriormente, no existe hasta el momento, un protocolo de seguimiento del paciente con una primera ITU febril ideal. Los protocolos más agresivos tienen una alta sensibilidad para detectar el RVU y el DRP, pero implican altos costos económicos y de radioactividad, con beneficios cuestionables. Estudiaron 304 pacientes con edades comprendidas entre 2 y 36 meses que tenían un estudio completo y los cuales fueron analizados retrospectivamente mediante 5 algoritmos (el del Hospital Pediátrico Real de Melbourne, el del NICE, el enfoque de arriba abajo, el de la Academia Americana de Pediatría y el de la Sociedad de Nefrología Pediátrica de Italia) para ver la capacidad diagnóstica de los mismos. Observaron que el acercamiento de arriba abajo mostró la mayor sensibilidad para el diagnóstico del RVU (76%) y del DRP (100%), pero

también presentó el mayor costo económico y radioactivo, el estudio del NICE y de la Academia Norteamericana de Pediatría tuvieron las mayores especificidades para el diagnóstico del RVU (90%) y el de la Sociedad de Nefrología Pediátrica de Italia presentó la mayor especificidad para determinar el DRP. El del NICE fue el menos costoso, mientras que el de la Academia Americana de Pediatría mostró la menor exposición a radiaciones.

El objetivo de estos algoritmos es en primera instancia la prevención y/o diagnóstico temprano del DRP. La existencia del DRP en la vida postnatal depende de la existencia de una ITU y de hecho este constituye la secuela a largo plazo, más severa que puede presentar un niño después de una ITU. La evolución que pueda tener una ITU, depende de tres aspectos básicos como ya se ha señalado, la virulencia del microorganismo involucrado, la integridad de los mecanismos de defensa del hospedero y los factores anatómicos. Por tanto el diseño de estrategias diagnósticas deberá ir dirigidas a estos tres aspectos. Hasta el momento el diseño de estos protocolos de manejo se han centrado en el último aspecto, la identificación de alteraciones anatómicas, aunque algunos modelos han incluido variables que son directa o indirectamente una medida del estado de los mecanismos de defensa del hospedero y en su sentido más amplio de la interacción hospedero parásito, sólo casos muy aislados toman en cuenta los factores de virulencia de la bacteria de manera muy elemental, al sólo considerar si se trata o no de una cepa de *E.coli*. Si se desea disminuir costos económicos, radioactividad y el empleo de técnicas invasivas, estos algoritmos de trabajo deberán hacer acopio de métodos de diagnósticos que

exploren entonces el estado de los mecanismos de defensa del hospedero o en mejor medida de la interacción de estos con el parásito; y la virulencia bacteriana. (166-169)

La identificación de cepas que infecten preferencialmente el riñón (“cepas de alto riesgo de PNA”) desde el inicio del diagnóstico (primeras 72 horas) permitiría quizás de forma más sensible y específica manejar este paciente, aunque, solo los factores del hospedero y no de la bacteria son los que determinarían en última instancia el desarrollo de las cicatrices renales. (170)

En el presente trabajo se ha propuesto un flujograma de manejo de los pacientes con una primera ITU febril, que trata de adaptarse a la situación actual, que toma en cuenta la condición clínica y el microorganismo responsable de la infección y que requerirá de validaciones externas futuras en cuanto a su sensibilidad y especificidad para la identificación de pacientes que pudieran desarrollar un DRP, o que presentarán malformaciones del TU o RVU.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad y el sexo de los pacientes y la presencia de alteraciones en la primera gammagrafía (pielonefritis) y segunda gammagrafía (daño renal permanente)
- La pielonefritis estuvo presente en un poco más de la mitad de los pacientes con la primera infección febril del tracto urinario, pero menos del cuarto de los pacientes evolucionó a un daño renal permanente
- *E.coli* se aisló en un porcentaje mayoritario de los pacientes con la primera infección febril del tracto urinario, seguido en frecuencia, pero a distancia por *Klebsiella* spp
- Sólo la positividad de la condición clínica (días con fiebre antes de tratamiento, Intensidad de la fiebre, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, conteo global de leucocitos sanguíneos); la presencia de una uretrocistografía miccional positiva (reflujo vesicoureteral) y el tratarse de una infección diferente de *E. coli* se asociaron de manera independiente con el diagnóstico de pielonefritis aguda

- El conteo global de leucocitos sanguíneos superior a 15 000/ml, la presencia de reflujo vesicoureteral y la infección con un agente etiológico diferente de *E. coli* se asociaron con el desarrollo de cicatrices renales de forma independiente
- Se confeccionó un flujograma de manejo que disminuye el empleo de las técnicas imaginológicas

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Validar el flujograma de manejo de pacientes con una primera ITU febril con muestras diferentes, para determinar la sensibilidad y especificidad del mismo en la identificación de pacientes con reflujo vesicoureteral y con daño renal permanente
- Determinar la asociación existente entre la presencia de determinados factores virulencia en el agente etiológico y el desarrollo de pielonefritis aguda y en última instancia de daño renal permanente
- Valorar el impacto en lo que a costo efectividad se refiere, de la inclusión de otros biomarcadores de daño renal agudo como la Procalcitonina en el flujograma de manejo de pacientes con una primera infección del tracto urinario en nuestro medio
- Proponer la determinación del tamaño renal en el ultrasonido prenatal, con vista a diagnosticar precozmente el daño renal congénito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grimoldi IA. Fisiopatología de la Infección Urinaria: Implicaciones Diagnósticas y Terapéuticas. Arch Latin Nefr Ped. 2004; 4(2):66-84.
2. Espinosa RL. Infección Urinaria en: García Nieto V, editor. Nefrología Pediátrica. Madrid: Grupo Aula Medica; 2000. p. 205-15.
3. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. N Engl J Med. 2011 Jul 21; 365(3):239-50.
4. Roberts KB. 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 Sep;128(3):595-610.
5. Shortliffe LMD. Infection and inflammation of the pediatric genitourinary tract. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
6. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. Pediatr Surg Int. 2011 Apr;27(4):337-46.
7. De la Cruz PJ. Infección del riñón y de las vías urinarias In: Gordillo Paniagua G, Exeni AR, De la Cruz J, editors. Nefrología Pediátrica. 2da ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 329-56.
8. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. Pediatrics. 2009 Feb;123(2):e239-46.

9. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr.* 2012 Oct;55(10):367-70.
10. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol.* 2009 Jan;181(1):290-7; discussion 7-8.
11. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics.* 2000;105:1236–41.
12. 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 Dec;126(6):1084-91.
13. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:438-42.
14. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan;23(1):9-17.
15. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol.* 2010;184(1):265-73.
16. Oh MM, Cheon J, Kang SH, Park HS, Lee JG, Moon du G. Predictive factors for acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile urinary tract infection. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1146-50.
17. 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 Mar;187(3):1032-6.

18. Chertin B, Natsheh A, Fridmans A, Shenfeld OZ, Farkas A. Renal scarring and urinary tract infection after successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2009 Oct;182(4 Suppl):1703-6.
19. Zaki M, Mutari GA, Badawi M, Ramadan D, Al deen Hanafy E. Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2003 Sep;18(9):898-901.
20. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2003 Apr;18(4):362-5.
21. 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 Jul;26(7):1017-29.
22. Yoneda A, Cascio S, Oue T, Chertin B, Puri P. Risk factors for the development of renal parenchymal damage in familial vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 2):1704-7.
23. Spasojevic-Dimitrijeva B, Zivkovic M, Stankovic A, Stojkovic L, Kostic M. The IL-6 -174G/C polymorphism and renal scarring in children with first acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2099-106.
24. Slabbaert K, Bogaert G. Vesicoureteric reflux (VUR) in children: where are we now? *Arch Esp Urol*. 2012 May;65(4):450-8.
25. Galetto-Lacourt A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside Procalcitonin and C reactive Protein Test in children with fever without Localizing Signs of infection seen in a referral Center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054-60.

26. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998 Dec;102(6):1422-5.
27. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):e249-54.
28. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Jiménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Los valores elevados de procalcitonina del suero se correlacionan con cicatriz renal en niños con infección del tracto urinario. *Pediatric Infect Dis J*. 2003;22(5):438-42.
29. Herz DB. Biomarkers for inflammatory renal damage in children with febrile urinary tract infection: a potentially new top-down approach. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1760-1.
30. Sheu JN, Chen MC, Chen SM, Chen SL, Chiou SY, Lue KH. Relationship between serum and urine interleukin-6 elevations and renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):133-7.
31. Sheu JN, Chen SM, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Oct;28(10):885-90.
32. 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 Jan 16;348(3):195-202.
33. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Dec;19(6):705-10.
34. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of

Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics. 1999 Apr;103(4 Pt 1):843-52.

35. Peters C, Skoog S, Arant BSJ, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol. 2010;184:1134-44.

36. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Thongmak S, Lim A. Primary vesicoureteral reflux mediated renal scarring after urinary tract infection in Thai children. Nephrology (Carlton). 2008 Feb;13(1):38-42.

37. 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 Dec;151(6):581-4, 4 e1.

38. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. J Urol. 2004;172(3):1071-3.

39. Cascio S, Chertin B, Yoneda A, Rolle U, Kelleher J, Puri P. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. Pediatr Nephrol. 2002 Jul;17(7):503-5.

40. Tepmongkol S, Chotipanich C, Sirisalipoch S, Chaiwatanarat T, Vilaichon AO, Wattana D. Relationship between vesicoureteral reflux and renal cortical scar development in Thai children: the significance of renal cortical scintigraphy and direct radionuclide cystography. J Med Assoc Thai. 2002 Jun;85 Suppl 1:S203-9.

41. Christian MT, McColl JH, MacKenzie JR, Beattie TJ. Risk assessment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography. Arch Dis Child. 2000 May;82(5):376-80.

42. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, et al. Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Jan;51(1):23-30.
43. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del tracto urinario en la Infancia. *Ann Pediatric Barc*. 2007;67(5)::517-25.
44. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007 Dec;92(6):189-92.
45. National Institute for Health and Clinical excellence (NICE). Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. Clinical guideline 54.; 2007 [updated 2007; fecha Dic 23, 2012]; Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG054>.
46. Siomou E, Giapros V, Fotopoulos A, Aasioti M, Papadopoulou F, Serbis A, et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):881-7.
47. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician*. 2011 Feb 15;83(4):409-15.
48. Tullus K. What do the latest guidelines tell us about UTIs in children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2012 Apr;27(4):509-11.
49. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Review). *The Cochrane Library*; 2010 [updated 2010; cited 2012 dic 3]; 1-51]. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>.
50. Amaya Sorto TA, Durán Álvarez S, Valdés Mesa M, Hernández Hernández JS, Peña Quian Y. Daño renal cortical en niños con primera infección del tracto urinario alto. *Rev Cubana Pediatr*. 2012;84(1):58-66.

51. Díaz Álvarez M, Ahmed Abboud Y, Martínez Canalejo H. Evaluación del recién nacido febril y predicción de la infección del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr.* 1998;70(4):170-75.
52. Hodson CJ, Mailing TMJ, McManamon PJ. The patogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol.* 1975(13):1-26.
53. Navarro Torres M, Espinosa Roman L. Nefropatía por reflujo. en: García Nieto V, editor. *Nefrología Pediátrica.* Madrid: Aula Médica; 2000. p. 221-9.
54. Smellie JM, Normand ICS. Experience of follow up of children. Urinary tract infection. 1981; 50(9):649-52.
55. Smellie JM, Pulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary tract infection. *Br Med J.* 1994;308:1193-6.
56. Maringhini S, Pavone G. [Vesicoureteral reflux in children]. *G Ital Nefrol.* 2011 Nov-Dec;28(6):588-98.
57. Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Br J Radiol.* 1979;14:5-16.
58. Hodson CJ. Reflux Nephropathy: a personal historic review. *AJR.* 1981;137:451-62.
59. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol.* 2012;2012:681473.
60. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2002;4(5):257–71.
61. Sedberry-Ross S, Pohl HG. Urinary tract infections in children. *Curr Urol Rep.* 2008 Mar;9(2):165-71.

62. Plos K, Connell H, Jodal U. Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. *J Infect Dis.* 1995;171(3):625–31.
63. Le Bouguenec C. Adhesins and invasins of pathogenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol.* 2005;295(6-7):471–8.
64. Lalioui L, Le Bouguenec C. afa-8 Gene cluster is carried by a pathogenicity island inserted into the t RNA Phe of human and bovine pathogenic *Escherichia coli* isolates. *Infect Immun.* 2001;69(2):937–48.
65. Smellie JM, Normand ICS. Experience of follow up of children with urinary tract infection. Londres: Oxford University Press; 1968.
66. Pichon C, Hechard C, du Merle L, Chaudray C, Bonne I, Guadagnini S, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* AL511 requires flagellum to enter renal collecting duct cells. *Cell Microbiol.* 2009 Apr;11(4):616-28.
67. Schwan WR. Flagella allow uropathogenic *Escherichia coli* ascension into murine kidneys. *Int J Med Microbiol.* 2008;298(5-6):441–7.
68. M.Guyer D, Radulovic S, Jones FE, Mobley HLT. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect Immun.* 2002;70(8):4539–46.
69. Cirl C, Wieser A, Yadav M, Duerr S, Schubert S, Fischer H, et al. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. *Nat Med.* 2008 Apr;14(4):399-406.
70. Rushton HG. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Oct;44(5):1133-69.

71. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1064-71.
72. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol*. 2009 Sep;24(9):1605-9.
73. Gareau FE, Mackel DC, Boring JR. The acquisition of fecal flora by infants from their mothers during birth. *J Pediatr*. 1959;54:313-8.
74. Patrick MJ. The influence of maternal renal infection on the foetus and infant. *Arch Dis Child* 1967;42:208-13.
75. Stamey TA. The role of introital enterobacteria in recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1973;109:467-72.
76. Rushton HG, Majd M. Pyelonephritis in male infants: how important is the foreskin? *J Urol*. 1992;148:733-66.
77. Bollgren I, Winberg J. The periurethral aerobic flora in healthy boys and girls. *Acta Ped Scand*. 1976;65:74-80.
78. Yilmaz A, Gedikbasi A, Sevketoglu E, Karyagar S, Hatipoglu S, Kiyak A, et al. Urine endothelin-1 levels as a predictor of renal scarring in children with urinary tract infections. *Clin Nephrol*. 2012 Mar;77(3):219-24.
79. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998 Nov;12(9):727-36.
80. Goonasekera CD, V. S, Wade AM. 15-year followup of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet*. 1996; 347:640-3.

81. Yen TC, Tzen KY, Lin WY, Chen WP, Lin CY. Identification of new renal scarring in repeated episodes of acute pyelonephritis using Tc-99m DMSA renal SPECT. *Clin Nucl Med*. 1998 Dec;23(12):828-31.
82. Downs SM. Technical Report: Urinary Tract Infections in febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103(4):e54.
83. Orellana BP, Cavagnaro SMF, Baquedano DP, Lagomarsino FE, García BC, Villarroel L. Factores de riesgo de daño renal permanente en niños con infección del tracto urinario. *Rev Med Chile* 2002;130(10):1147-53.
84. Stapleton FB. Imaging studies for childhood urinary infections. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16;348(3):251-2.
85. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernandez MA, et al. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jun;31(6):862-6.
86. Alconcher L, Tombesi M. Relación entre pielonefritis aguda, daño renal y reflujo vesicoureteral. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(3):211-5.
87. Riccabona M, Fotter R. Urinary tract infection in infants and children: an update with special regard to the changing role of reflux. *Eur Radiol* 2004;14:L78–L88.
88. Taskinen S, Ronnholm K. Post-pyelonephritic renal scars are not associated with vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1345-8.
89. Shaikh N. Acute urinary tract infection in infants and young children. *CMAJ*. 2010 May 18;182(8):800-1.
90. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood: A Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(4):302-8.

91. Donoso RG, Lobo SG, Arnello VF, Arteaga VM, Coll CC, Hevia JP, et al. [Renal scars after one year of follow up in children with a first episode of acute pyelonephritis]. *Rev Med Chil.* 2006 Mar;134(3):305-11.
92. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):647-51; discussion 50-1.
93. Lytzen R, Thorup J, Cortes D. Experience with the NICE guidelines for imaging studies in children with first pyelonephritis. *Eur J Pediatr Surg.* 2011 Oct;21(5):283-6.
94. Kim SS, Canning DA. Is there a relationship between urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal damage in children? *Journal [serial on the Internet].* 2008 fecha 2011 Feb 20]; Advance Online Publication:Disponible en www.nature.com/clinicalpractice/uro.
95. Muga Zuriarrain O, Sota Busselo I, Oñate Vergara E, Hernández Dorronsoro U, Olaciregui Echenique I, Erroabarren Aleman E, et al. Estudio por técnicas de imagen en el primer episodio de infección del tracto urinario febril en el lactante. ¿ Es necesaria la cistografía miccional seriada? *An Pediatr (Barc).* 2008;68(Supl 2):1-378.
96. Aktas GE, Inanir S, Turoglu HT. Renal cortical involvement in children with first UTI: does it differ in the presence of primary VUR? *Ann Nucl Med.* 2008 Dec;22(10):877-81.
97. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood Urinary Tract Infections as a Cause of Chronic Kidney Disease. *Pediatrics* 2011;128:840-7.
98. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term Follow-up of Patients After Childhood Urinary Tract Infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012:E1-E6.

99. Schwartz GJ, Lue P, Spitzer A. Uso de la concentración de creatinina plasmática para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes. *Clin Ped Nort.* 1987;3:615-36.
100. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
101. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3 19–62.
102. Soylu A, Demir BK, Turkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakci H, et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2008 Dec;23(12):2227-32.
103. Garin EH, Olavarria F, Garcia 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 Mar;117(3):626-32.
104. 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 Jan-Apr;9(1):27-30.
105. Naseri M, Alamdaran S. A Urinary Tract Infection and Predisposing Factors in Children. *Iran J Pediatr.* 2007;17(3):263-70.
106. Moreno Villamil E, Osorio Arango L, Gastelbondo Amaya R. Correlación diagnóstica entre criterios clínicos y paraclínicos con la gammagrafía DMSA en pielonefritis, en la Fundación Cardioinfantil. Bogotá; 2009 [updated 2009; fecha 2012 Ene 22]; Disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/pediatria39304correlacion.htm>.

107. Ismaili K, Wissing KM, Lolín K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May;30(5):371-4.
108. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Imaging strategy for infants with urinary tract infection: a new algorithm. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):1046-52.
109. Ansari Gilani K, Modaresi Esfeh J, Gholamrezanezhad A, Gholami A, Mamishi S, Eftekhari M, et al. Predictors of abnormal renal cortical scintigraphy in children with first urinary tract infection: the importance of time factor. *Int Urol Nephrol*. 2010 Dec;42(4):1041-7.
110. Ismaili K, Lolín K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2011 Jan;158(1):91-4.
111. Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Matesanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):21–6.
112. Alshamsam L, Al Harbi A, Fakeeh K, Al Banyan E. The value of renal ultrasound in children with a first episode of urinary tract infection. *Ann Saudi Med*. 2009 Jan-Feb;29(1):46-9.
113. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):1002-6.
114. Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Hernández Robledo E. Gammagrafía renal en niños con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 2012;84(4):375-82.

115. Jang HC, Park YJ, Park JS. Predicting factors of breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *Yonsei Med J.* 2012 Jul 1;53(4):748-52.
116. Sorkhi H, Nooreddini HG, Amiri M, Osia S, Farhadi-Niakee S. Prediction of vesicoureteral reflux in children with first urinary tract infection by dimercaptosuccinic Acid and ultrasonography. *Iran J Pediatr.* 2012 Mar;22(1):57-62.
117. Printza N, Farmaki E, Piretzi K, Arsos G, Kollios K, Papachristou F. Acute phase 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in infants with first episode of febrile urinary tract infection. *World J Pediatr.* 2012 Feb;8(1):52-6.
118. Donoso G, Lobo G, Arnello F, Arteaga MP, Hevia P, Rosati P, et al. [Tc 99M DMSA scintigraphy in children with a first episode of acute pyelonephritis: correlation with laboratory tests, echography and the presence of vesico-ureteral reflux]. *Rev Med Chil.* 2004 Jan;132(1):58-64.
119. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Gulati S, et al. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radiol.* 2004 Jun;34(6):465-71.
120. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007 Oct;120(4):e922-8.
121. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics.* 2008 Sep;122(3):486-90.
122. Buonsenso D, Cataldi L. Urinary tract infections in children: a review. *Minerva Pediatr.* 2012 Apr;64(2):145-57.

123. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM. Diagnosis and Management of an Initial UTI in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 2011;128(3):e749 - e70.
124. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Kotsuji F, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1486-90.
125. Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Díaz Álvarez MI. Predicción de daño renal en pacientes con primera infección febril del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr.* 2011;83(1):120-9.
126. Yildiz B, Poyraz H, Cetin N, Kural N, Colak O. High sensitive C-reactive protein: a new marker for urinary tract infection, VUR and renal scar. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2598-604.
127. Storm DW, Patel AS, Horvath DJ, Jr., Li B, Koff SA, Justice SS. Relationship among bacterial virulence, bladder dysfunction, vesicoureteral reflux and patterns of urinary tract infection in children. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):236-41.
128. Ferjani A, Mkaddemi H, Tilouche S, Marzouk M, Hannechi N, Boughammoura L, et al. [Epidemiological and bacteriological characteristics of uropathogen bacteria isolated in a pediatric environment]. *Arch Pediatr.* 2011 Feb;18(2):230-4.
129. Hewitt IK, Montini G. Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Ital J Pediatr.* 2011;37:57.
130. Stefan-Mikic S, Sevic S, Doder R, Cvjetkovic D, Jovanovic N, Ruzic M. [The costs of urinary tract infection therapy with implementation of pharmaco-economic guidelines at the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Vojvodina]. *Vojnosanit Pregl.* 2012 Aug;69(8):647-55.

131. Valdés-Dapena Vivanco M. Enterobacterias. En: Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco M, Zuazo Silva JL, editors. Microbiología y Parasitología Médicas. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001. p. 251-80.
132. Andersson I, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1533–8.
133. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011 Nov;26(11):1967-76.
134. Díaz Álvarez M, Acosta Batista B, Arango Arias MI, Pérez Córdova R, Medina González T, Hernández Robledo E. Anomalías del tracto urinario y microorganismos diferentes a *Escherichia coli* en la infección urinaria neonatal. *Rev Cubana Pediatr*. 2013;85(2):180-91.
135. Megged O. Staphylococcus aureus urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:269–72.
136. Mahyar A, Ayazi P, Tarlan S, Moshiri A, Hamidfar M, Barikani A. When is the best time for voiding cystourethrogram in urinary tract infection of children? *Acta Med Iran*. 2012;50(7):468-72.
137. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkentzi D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e513-9.
138. 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 Mar;14(3):739-44.

139. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2005 Jul;90(7):733-6.
140. Ajdinovic B, Jaukovic L, Krstic Z, Dopuda M. Impact of micturating cystourethrography and DMSA renal scintigraphy on the investigation scheme in children with urinary tract infection. *Ann Nucl Med*. 2008 Oct;22(8):661-5.
141. Hewitt I, Montini G. Treatment of Pyelonephritis and Risk of Renal Scarring: In Reply. *Pediatrics*. 2009 123(3): e545
142. Coulthard MG, Verber I, Jani JC, Lawson GR, Stuart CA, Sharma V, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol*. 2009 Oct;24(10):2059-63.
143. Díaz Alvarez M, Rodríguez Estévez R, Fernández de la Paz MT, Valle Garrido LJ, Delgado Marrero B, Medina García M. Riesgo de daño renal cicatrizal después de infección del tracto urinario en recién nacidos. *Journal [serial on the Internet]*. 2007 fecha2013 Sep 09]; 79(1): Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100005&lng=es.
144. Zaki M, Badawi M, Al Mutari G, Ramadan D, Adul Rahman M. Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: a follow-up study using 99mTc DMSA renal scintigraphy. *Pediatr Nephrol*. 2005 Aug;20(8):1116-9.
145. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol*. 2005 Feb;173(2):571-4; discussion 4-5.
146. Williams G, Sureshkumar P, Chan SF, Macaskill P, Craig JC. Ordering of renal tract imaging by paediatricians after urinary tract infection. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:280–8.

147. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1923–6.
148. Merguerian PA, Sverrisson EF, Herz DB, McQuiston LT. Urinary Tract Infections in Children: Recommendations for Antibiotic Prophylaxis and Evaluation. An Evidence-Based Approach. *Curr Urol Rep*. 2010;11:98–108.
149. Wong SN, Tse NK, Lee KP, Yuen SF, Leung LC, Pau BC, et al. Evaluating different imaging strategies in children after first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2083-91.
150. 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 Aug;25(8):1463-9.
151. Giorgi LJJ, Bratslavsky G, Kogan BA. Febrile urinary tract infections in infants: renal ultrasound remains necessary *J Urol*. 2005;173(2):568-70.
152. Nafisi-Moghadam R, Malek M, Najafi F, Shishehsaz B. The value of ultrasound in diagnosing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Acta Med Iran*. 2011;49(9):588-91.
153. Novljan G, Levart TK, Kljucevsek D, Kenig A, Kenda RB. Ultrasound detection of vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):319-24.
154. Díaz Álvarez M, Acosta Batista B, Arango Arias MI, Pérez Córdova R, Valle Garrido LJ. Evaluación del ultrasonido renal para predecir reflujo vesicouretral en recién nacidos con infección del tracto urinario. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 fecha Enero 22, 2012]; 81(1): Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475312009000100001&script=sci_arttext.

155. Royal College of Physicians Research Unit Working Group. Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. *J R Coll Physicians Lond.* 1991;25:36-42.
156. Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol.* 2012 Apr;27(4):611-5.
157. Newman DH, Shreves AE, Runde DP. Pediatric Urinary Tract Infection: Does the Evidence Support Aggressively Pursuing the Diagnosis? *Ann Emerg Med.* 2013 Jan 3;61(5):559-65.
158. Newman TB. Evidence basis for individualized evaluation and less imaging in febrile urinary tract infection: an editorial commentary. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Aug;59(4):923-6.
159. South M. Radiological investigations following urinary tract infection: changes in Australian practice. *Arch Dis Child.* 2009;94(12):927-30.
160. Schlussek R. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *Curr Urol Rep.* 2005 Mar;6(2):131-2.
161. Ochoa Sangrador C, Brezmes Raposo M. [Recommended antibiotic therapy in episodes of urinary tract infection]. *An Pediatr (Barc).* 2007 Nov;67(5):485-97.
162. Hernández Marco R, Daza A, Serra JM. Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años). *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de la AEP. Nefrología Pediatr.* 2008;5:53-70.
163. Tse NK, Yuen SL, Chiu MC, Lai W, Tong P. Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selective? *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1699-703.

164. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ. Guidelines to identify abnormalities after childhood urinary tract infections: a prospective audit. *Arch Dis Child*. 2014.
165. 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 Mar;131(3):e665-71.
166. Merrikhi AR, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S52-4.
167. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arrieta A. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Nov;8(6):1060-3.
168. Melican K, Sandoval RM, Kader A, Josefsson L, Tanner GA, Molitoris BA, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction. *PLoS Pathog*. 2011 Feb;7(2):e1001298.
169. Lane MC, Mobley HL. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int*. 2007;72(1):19-25.
170. Chiou YY, Chen MJ, Chiu NT, Lin CY, Tseng CC. Bacterial virulence factors are associated with occurrence of acute pyelonephritis but not renal scarring. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):2098-102.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1

Planilla de consentimiento informado a los padres o tutores

He recibido información con respecto a la investigación que se efectuará en el Hospital Pediátrico Docente “Juan M. Márquez”, sobre infección del tracto urinario febril, los casos objeto de estudio se someterán a varias investigaciones, incluyen la realización de uretrocistografía miccional con el objetivo de detectar la causa de la infección y gammagrafía renal para saber si la infección se extendió a los riñones.

Me han preguntado mi consentimiento para que mi hijo(a) participe en el estudio.

Conozco que los posibles beneficios de la investigación superan los riesgos que pueden conllevar las 2 pruebas antes señaladas y se puede abandonar el estudio si lo deseo aún después de haber firmado este documento.

Yo ----- doy mi firma para que mi hijo(a) participe en esta investigación

Firma del padre o tutor

ANEXO 2

Planilla de recolección de datos

Nombre del paciente

Edad

Sexo

Color de la piel

Historia Clínica

APF

APP

Ultrasonido Prenatal

Manifestaciones clínicas

Duración de la fiebre antes del tratamiento

Intensidad de la fiebre

Hemograma

Velocidad de sedimentación globular

Proteína C reactiva

Cituria

Urocultivo

Ultrasonido renal y vesical

Uretrocistografíamiccional

Primera gammagrafía

Segunda gammagrafía

Recurrencias

TABLAS

Tabla 1. Edad y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Grupos de Edad (Años)	Primera Gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
< 1	100	42.6	91	38.7	191	81.3
De 1 a 5	23	9.8	18	7.6	41	17.4
> 5	2	0.8	1	0.4	3	1.3
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

$\chi^2 = 0.41$, gl = 2, p = 0.81

Tabla 2. Sexo y resultados de la primera gammagrafía. Hospital pediátrico docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (n = 235)

Sexo	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Femenino	91	38.7	79	33.6	170	72.3
Masculino	34	14.5	31	13.2	65	27.7
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.49

Tabla 3. Microorganismos aislados causantes de la infección del tracto urinario.

Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N=235)

Microorganismo	Número	%
<i>E. coli</i>	206	87.6
<i>Klebsiella</i> spp	13	5.53
<i>Proteus</i> spp	7	2.97
<i>Enterobacter</i> spp	5	2.12
<i>Pseudomona</i> spp	1	0.42
<i>Acinetobacter</i> spp	1	0.42
<i>Citrobacter</i> spp	1	0.42
<i>Serratia</i> spp	1	0.42

Tabla 4. Duración de la fiebre y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Duración de la fiebre (Horas)	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
< 72	46	19.6	56	23.8	102	43.4
De 72 a 120	40	17.0	35	14.9	75	31.9
> 120	39	16.6	19	8.1	58	24.7
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

$\chi^2 = 7.3, \text{gl} = 2, p = 0.026$

Tabla 5. Intensidad de la fiebre y resultados de la primera gammagrafía Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Intensidad de la fiebre (°C)	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 39	76	32.3	44	18.7	120	51.0
< 39	49	20.9	66	28.1	115	49.0
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.0011

Tabla 6.Conteo de leucocitos y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Conteo global de leucocitos sanguíneos (/ml)	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%	N	%
< 10 000	24	10.2	37	15.8	61	26.0
De 10 000 a 15 000	71	30.2	60	25.5	131	55.7
> 15 000	30	12.8	13	5.5	43	18.3
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

$\chi^2 = 9.5$, gl = 2, p = 0.0086

Tabla 7. Velocidad de sedimentación globular y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012.
(N = 235)

Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 30	101	43.0	71	30.2	172	73.2
< 30	24	10.2	39	16.6	63	26.8
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.0039

Tabla 8. Proteína C reactiva y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Proteína C reactiva (mg/dl)	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 20	110	46.8	63	26.8	173	73.6
< 20	15	6.4	47	20.0	62	26.4
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.00001

Tabla 9. Media de las variables cuantitativas continuas y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Variables	Primera gammagrafía		p (*)
	Alterada	Normal	
Fiebre (°C)	38.8	38.5	0.0034
Días con fiebre	4.1	3.3	0.012
Leucocitos en sangre (/ml)	13 406.4	13 935.4	0.647
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	60.8	45.6	0.00015
Proteína C reactiva sérica (mg/dl)	80.1	42.3	0.000001

(*) Comparación de Medias.

Tabla 10. Área bajo la curva (ROC) de las variables clínicas (duración de la fiebre e intensidad de la fiebre) y de laboratorio (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y conteo global de leucocitos sanguíneos) por separado y unidas (“condición clínica”). Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Variables	Área	Error estándar	p	IC al 95%	
				Inferior	Superior
Intensidad de la Fiebre (°C)	0.613	0.037	0.003	0.540	0.685
Duración de la fiebre	0.575	0.037	0.049	0.501	0.648
Conteo global de leucocitos sanguíneos (/ml)	0.569	0.037	0.066	0.496	0.642
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	0.594	0.037	0.013	0.521	0.667
Proteína C reactiva (mg/dl)	0.654	0.036	0.000	0.582	0,725
Condición clínica	0.702	0.034	0.000	0.635	0.769

Tabla 11. Condición clínica y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Condición clínica	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
0	4	21.1	15	78.9	19	100.0
1	5	17.2	24	82.8	29	100.0
2	22	50.0	22	50.0	44	100.0
3	37	58.7	26	41.3	63	100.0
4	44	69.8	19	30.2	63	100.0
5	13	76.5	4	23.5	17	100.0

Tabla 12. Ultrasonido renal y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Ultrasonido Renal	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Positivo	34	14.5	14	6.0	48	20.5
Normal	91	38.7	96	40.8	187	79.5
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.0045

Tabla 13. Uretrocistografía miccional y resultados de la primera gammagrafía. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Uretrocistografía miccional	Primera gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Normal	91	38.7	96	40.8	187	79.6
Reflujo vesicoureteral	32	13.6	14	6.0	46	19.6
Otras alteraciones	2	0.8	0	0.0	2	0.8
Totales	125	53.2	110	46.8	235	100.0

$\chi^2 = 8.3$, gl = 2, p = 0.016

Tabla 14. Análisis de regresión logística para la pielonefritis aguda. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)

Paso	Mejora		Modelo		Variable
	χ^2	p	χ^2	p	
1	32.927	0.000	32,927	0.000	Condición clínica
2	17.404	0.000	50,331	0.000	Agente etiológico
3	4.614	0.000	54,945	0.000	UCGM

Tabla 15. Edad y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Grupos de Edad (Años)	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal			
	N	%	N	%	N	%
< 1	40	32.0	60	48.0	100	80.0
De 1 a 5	9	7.2	14	11.2	23	18.4
>5	1	0.8	1	0.8	2	1.6
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

$\chi^2 = 0.091, \text{gl} = 2, p = 0.95$

Tabla 16. Sexo y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Sexo	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal			
	N	%	N	%	N	%
Femenino	34	27.2	57	45.6	91	72.8
Masculino	16	12.8	18	14.4	34	27.2
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.055

Tabla 17. Duración de la fiebre y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Duración de la fiebre (Horas)	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
< 72	19	15.2	27	21.6	46	36.8
De 72 a 120	11	8.8	29	23.2	40	32.0
> 120	20	16.0	19	15.2	39	31.2
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

$\chi^2 = 4.7$, gl = 2, p = 0.095

Tabla 18. Intensidad de la fiebre y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Intensidad de la Fiebre (°C)	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 39	32	25.6	44	35.2	76	60.8
< 39	18	14.4	31	24.8	49	39.2
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.34

Tabla 19. Conteo de leucocitos sanguíneos y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Conteo de Leucocitos (/ml)	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 15 000	18	14.4	12	9.6	30	24.0
< 15 000	32	25.6	63	50.4	95	76.0
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.0097

OR = 2.9; IC al 95%: 1.2–6.9

Tabla 20. Velocidad de sedimentación globular y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 30	41	32.8	60	48.0	101	80.8
< 30	9	7.2	15	12.0	24	19.2
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.48

Tabla 21. Proteína C reactiva sérica y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Proteína C reactiva (mg/dl)	Segunda Gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
≥ 20	46	36.8	64	51.2	110	88.0
< 20	4	3.2	11	8.8	15	12.0
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.20

Tabla 22. Media de las variables cuantitativas continuas y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Variables	Segunda gammagrafía		p (*)
	Alterada	Normal	
Fiebre (°C)	38.7	38.8	0.55
Días con fiebre	4.3	3.9	0.47
Conteo global de leucocitos sanguíneos (/ml)	14 162.0	12 902.7	0.09
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	69.2	55.2	0.012
PCR (mg/dl)	90.2	73.5	0.041

(*) Comparación de Medias.

Tabla 23. Ultrasonido renal y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Ultrasonido Renal	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Positivo	24	19.2	10	8.0	34	27.2
Normal	26	20.8	65	52.0	91	72.8
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.00001

OR = 6.0; IC al 95%: 2.5 – 14.3

Tabla 24. Uretrocistografía miccional y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 123 *)

Uretrocistografía Miccional	Segunda gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Reflujo vesicoureteral	21	17.0	11	8.9	32	26.0
Normal	28	22.8	63	51.2	91	74.0
Totales	49	39.8	74	60.1	123	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.0006

OR = 4.3; IC al 95%: 1.8 – 10.1

*Se excluyeron dos casos que presentaron valva de uretra posterior

Tabla 25. Grado de reflujo y segundos resultados gammagráficos.Hospital
Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 46)

Grado de Reflujo	Segunda Gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
Alto grado	19	41.3	3	6.5	22	47.8
Bajo grado	6	13.0	18	39.1	24	52.2
Totales	25	54.3	21	45.6	46	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.00001

OR = 19.0; IC al 95%: 4.1–87.7

Tabla 26. Agente etiológico y segundos resultados gammagráficos. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

Agente Etiológico	Segunda Gammagrafía				Totales	
	Alterada		Normal		N	%
	N	%	N	%		
No <i>E. coli</i>	28	22.4	2	1.6	30	24.0
<i>E. coli</i>	22	17.6	73	58.4	95	76.0
Totales	50	40.0	75	60.0	125	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.000

OR = 46.4; IC al 95%: 10.2–210.6

Tabla 27. Análisis de regresión logística para el daño renal permanente. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 125)

$\chi^2 = 58.43$, gl = 3 , p = 0.00000001

Variable	Estimado	DE	χ^2 de Wald	p de Wald
Conteo global de leucocitos sanguíneos	-1.23	0.53	5.26	0.022
Reflujo vesicoureteral	-1.76	0.55	10.24	0.0014
Agente etiológico	-3.53	0.70	25.14	0.000001

Constante del modelo logístico = 11.0

Tabla 28. Estadiamiento de la enfermedad renal crónica en pacientes con daño renal permanente. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 45)

Estadios de la Enfermedad renal crónica	Filtrado Glomerular	N	%
Estadio 1	≥90	43	95,5
Estadio 2	60-89	0	0.0
Estadio 3a	45-59	1	2,2
Estadio 3b	30-44	0	0.0
Estadio 4	15-29	1	2,2
Estadio 5	<15	0	0.0

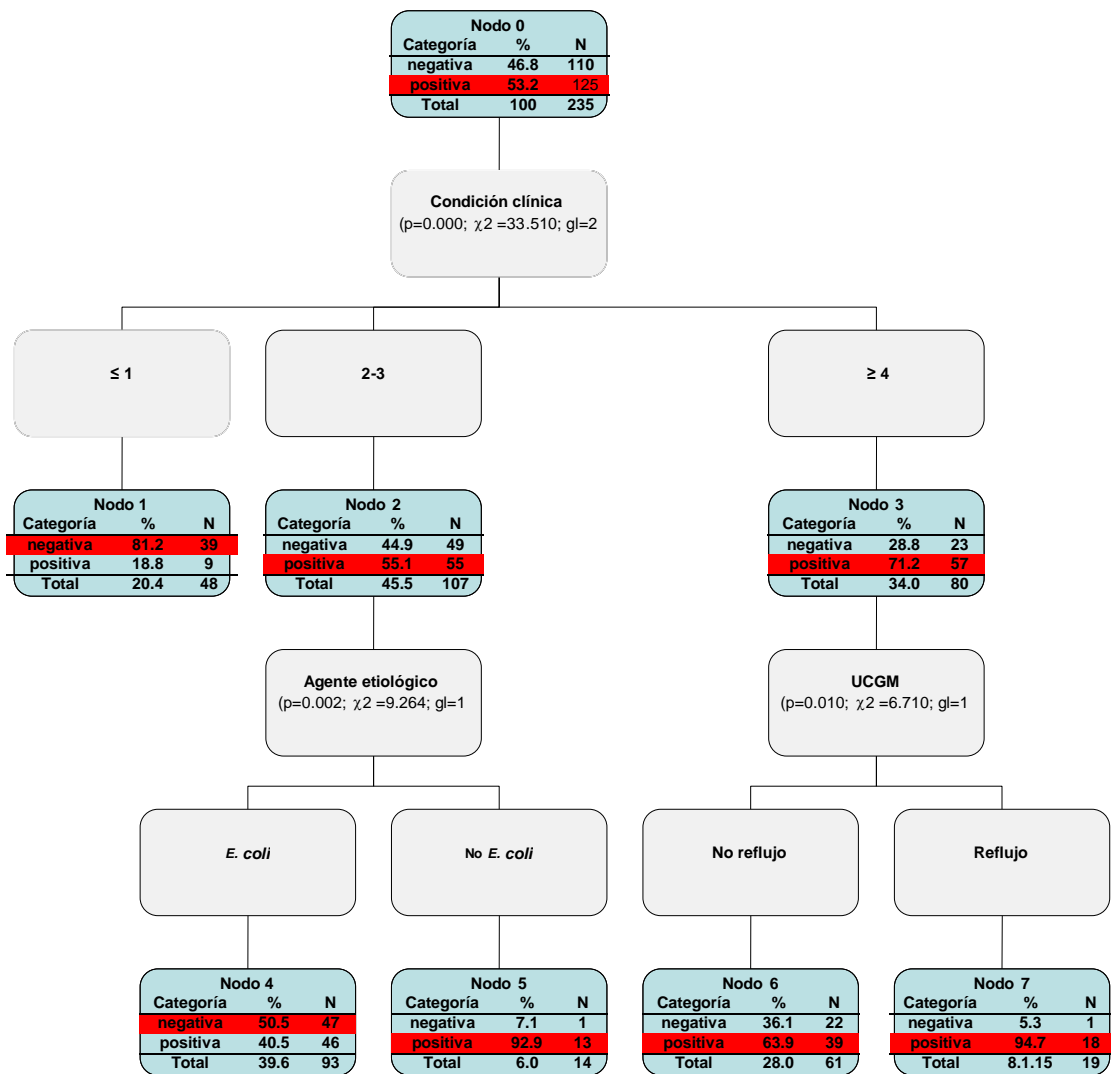


Figura 1. Árbol de clasificación para el análisis de la capacidad de predicción de la presencia de pielonefritis aguda (variable dependiente) de las variables independientes identificadas en el análisis univariado

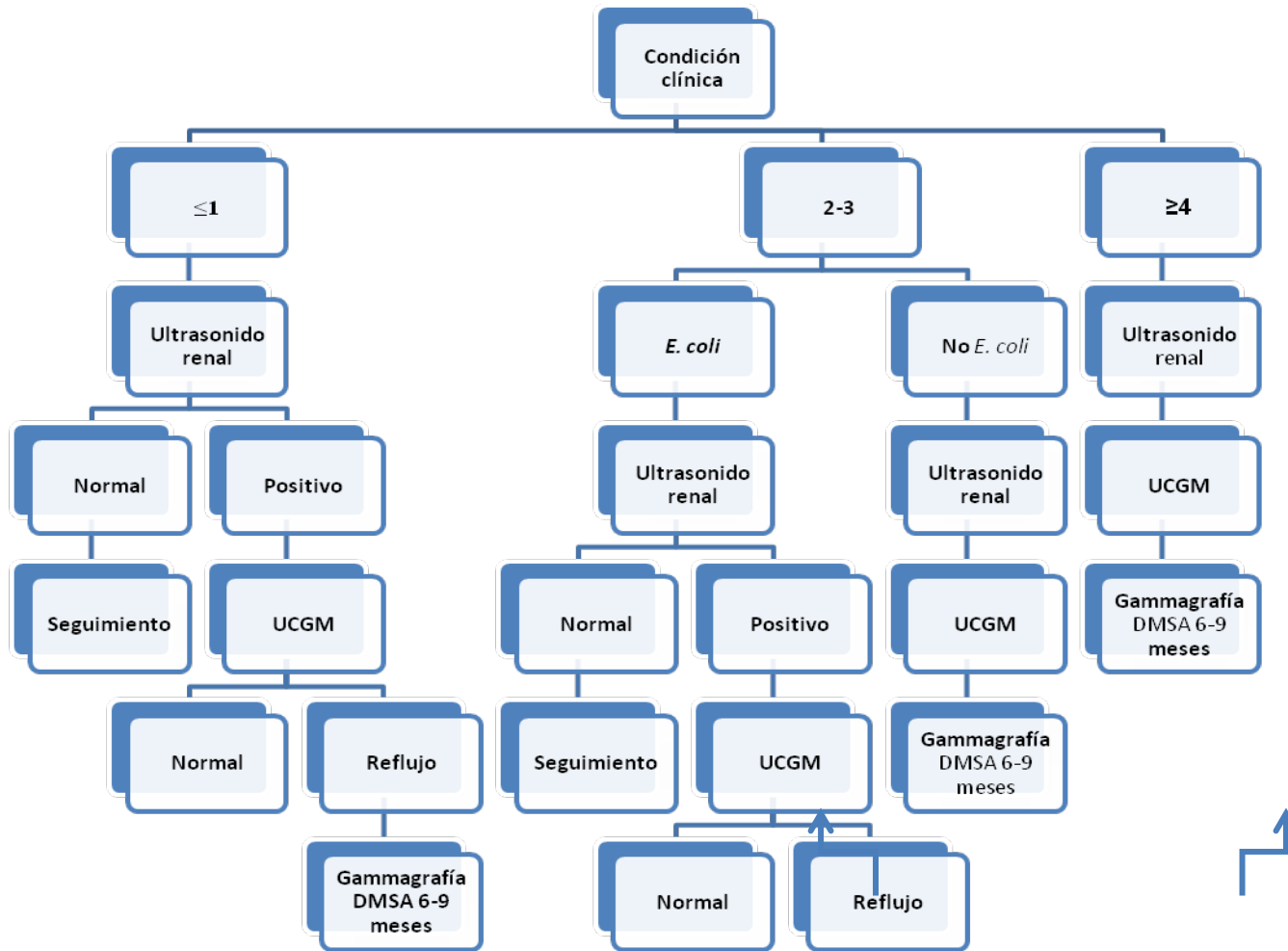
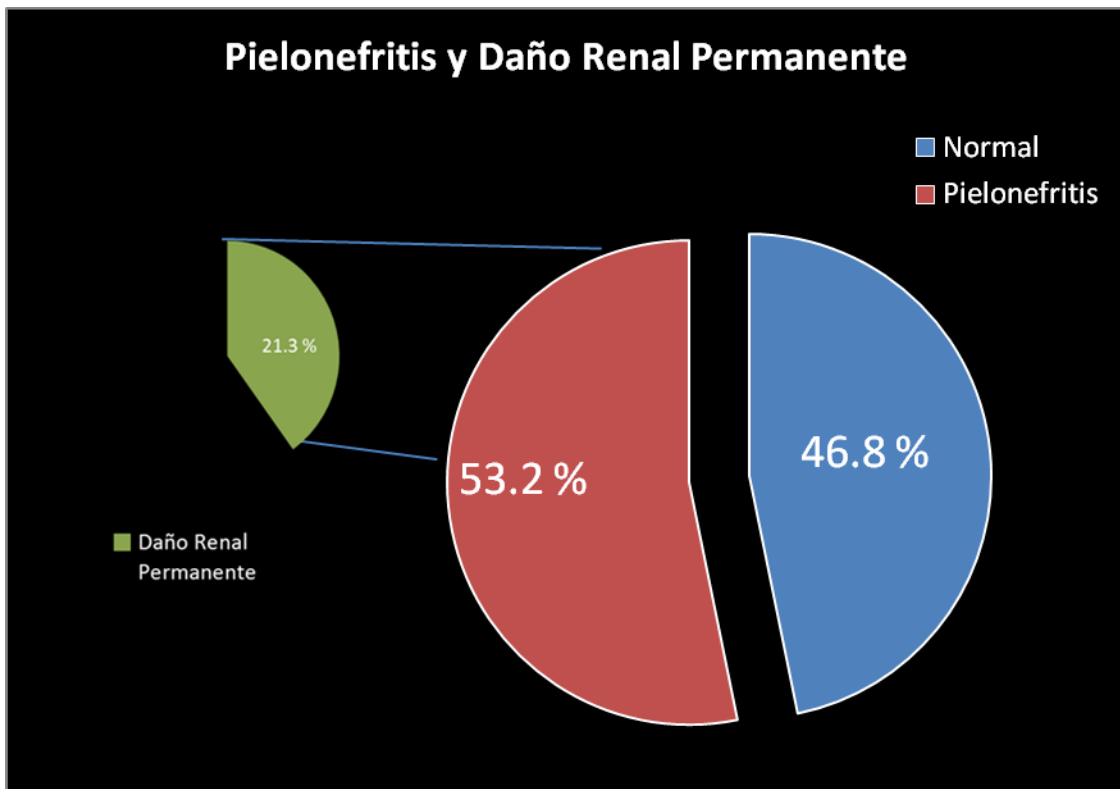


Figura 2Flujograma de estudio y seguimiento de la primera infección febril del tracto urinario

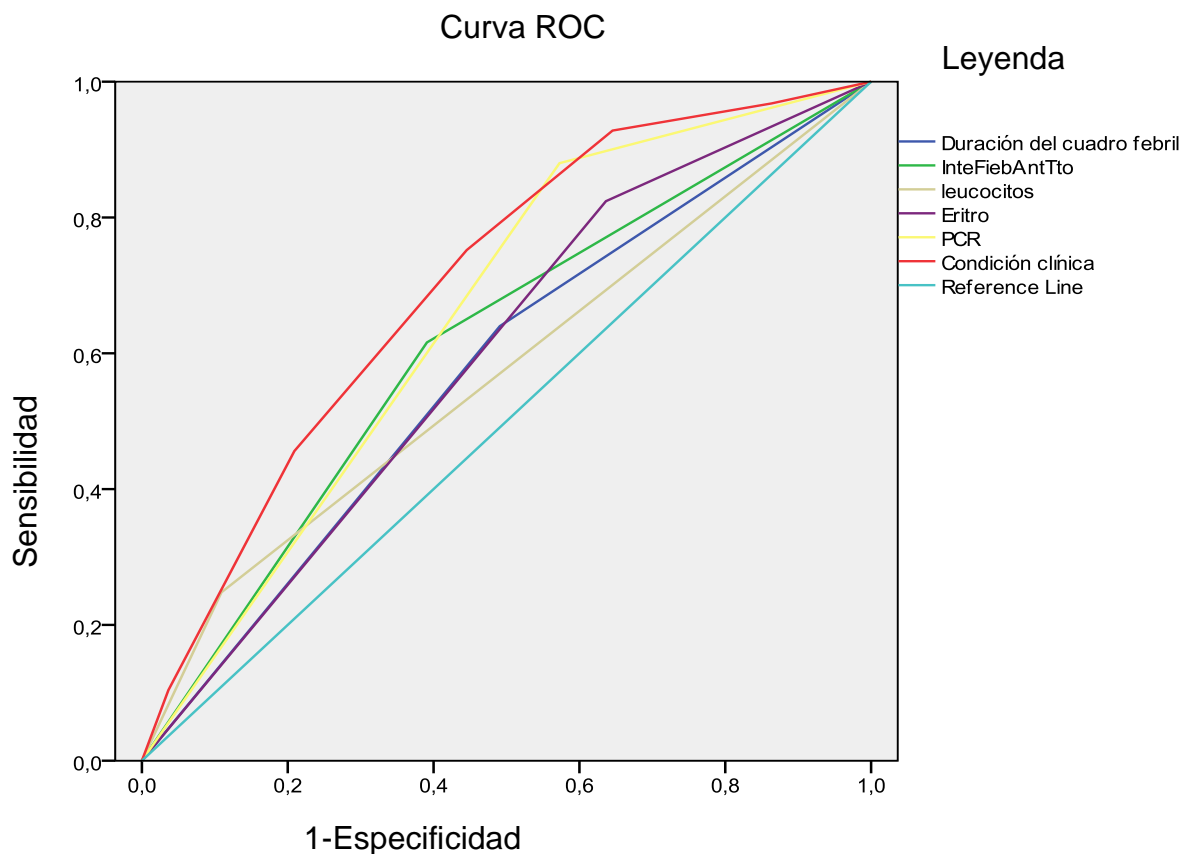
Condición clínica: Días con fiebre antes de tratamiento (Más de tres días); Intensidad de la fiebre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$); Velocidad de sedimentación globular (mm/h) (≥ 30 mm/h); Proteína C reactiva (≥ 20 mg/dl); Conteo global de leucocitos sanguíneos ($\geq 15\ 000$ /ml). UCGM: Uretrocistografía miccional. US: Ultrasonido

GRÁFICOS



Fuente: Planilla de recolección de datos

Gráfico 1. Distribución de los pacientes según la presencia de pielonefritis y daño renal permanente. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012. (N = 235)



Fuente: Tabla 10

Gráfico 2. Curva ROC para diagnosticar la presencia de pielonefritis aguda en pacientes con primera infección febril del tracto urinario, mediante el empleo de variables clínicas y de laboratorio. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. 2007-2012.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA AUTORA

Bibliografía de la autora relacionada con la temática de la tesis

1. Duarte MC, León S. Infección Urinaria en el Adolescente. En: Colectivo de Autores. Manual de Prácticas Clínicas para la atención integral a la Salud en la Adolescencia. La Habana: MINSAP; 1999p.274-75
2. Duarte Pérez M C, Piedra Bello M, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Hernández Robledo E. Hallazgos gammagráficos en niños con primera infección febril del tracto urinario. Rev Cubana Pediatr [en línea] 2010 Jun [fecha de acceso 4 de marzo del 2013]; 82(2):0-0
URL disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200005&lng=es&nrm=iso
3. Díaz Álvarez M, Duarte Pérez MC, Pacheco Cornelio A, Acosta Batista B, Pérez Córdoba R, Delgado Marrero B. Seguimiento clínico e imaginológico de recién nacidos con diagnóstico de pielectasia. Rev Cubana Pediatr [en línea] 2010 Sep [fecha de acceso 4 de marzo del 2013]; 82(3):1-12 URL disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000300001&lng=es&nrm=iso
4. Duarte Pérez MC, Guillén Dosal A, Martínez Silva M, Díaz Álvarez M. Predicción de daño renal en pacientes con primera infección febril del tracto urinario. Rev Cubana Pediatr [en línea] 2011 Jun [fecha de

acceso 4 de marzo del 2013];83(2):120-129. URL disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312011000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

5. Duarte Pérez María Caridad, Guillén Dosal Ana, Martínez Silva Magaly, Hernández Robledo Ernesto. Gammagrafía renal en niños con primera infección febril del tracto urinario. Rev Cubana Pediatr [en línea] 2012 Dic [fecha de acceso 4 de marzo del 2013];84(4): 375-382. URL disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312012000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Se encuentran en edición:

Normas de Pediatría. Temas Infección del tracto urinario y Tubulopatias

Libro Medicina Nuclear. Tema Gammagrafía DMSA en pediatría.

Libro Texto Nefrología. Tema Infección del tracto urinario en pediatría

Tesis Asesoradas sobre el tema

1. Cabreja RM. ITU Recurrente en el Niño [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2005.
2. Sánchez MM. Infección Urinaria. Incidencia y Tratamiento con Amoxicilina-Sulbactan. Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” de 2003 a 2005 [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2005.

3. Piedra Bello M. Hallazgos gammagráficos en pacientes con primera ITU febril [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2008.
4. Pacheco Cornelio A. Evaluación clínica e imaginológica de neonatos con diagnóstico de Pielocaliectasia [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2008.
5. Pineda E. Predicción de Daño Renal en pacientes con primera ITU febril [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2010.
6. Fernández L. Aspectos Microbiológicos en primera ITU febril [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2011.
7. González A. Alteraciones radiológicas en primera ITU febril [Especialidad de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2012.
8. Torres L. Pielonefritis en primera ITU febril [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2012.
9. Rodríguez LY. Daño renal permanente en primera ITU febril [Especialista de 1er grado en Pediatría]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2012.

Trabajos presentados sobre el tema en eventos nacionales y cursos pre-congresos impartidos

1. Congreso Pediatría '89 . 1989. Diagnóstico del Nivel de Infección de la Sepsis Urinaria. Poster
2. Congreso Pediatría '89 . 1989. Sepsis Urinaria en el Niño menor de Cinco Años. Poster
3. Congreso Pediatría '89 . 1989. Tratamiento de la Sepsis Urinaria en el Niño con Dosis Única de Trimetropin-Sulfametoxazol. Poster
4. Taller Internacional de atención al enfermo con IRC. 1991. Reflujo VesicoUreteral Primario. Algunas consideraciones. Conferencia
5. Taller Internacional de atención al enfermo con IRC. 1991. Cuadro Clínico de la Infección Urinaria en el Niño. Conferencia
6. 6. III Simposio Internacional de Nefrología. 2003 Infección del tracto urinario. Conferencia
7. V Jornada Internacional de Infectología Pediátrica. 2004. Etiología de las ITU. Conferencia
8. V Jornada Internacional de Infectología Pediátrica. 2004. Infecciones urinarias recurrentes. Conferencia
9. Jornada Nacional de Infectología Pediátrica. Conferencia sobre etiología de las ITU CIMEQ mayo del 2004 (impartido)
10. Curso pre congreso Infección del Tracto Urinario. Congreso Pediatría 2005 (impartido)

11. Mesa Redonda Diagnóstico y Tratamiento de la ITU. Congreso de Pediatría octubre 2005 (impartido)
12. Pediatría 2005. Diagnóstico y Tratamiento de las ITU. Conferencia
13. Pediatría 2005. ITU recurrente en el niño. Poster
14. XXVI Congreso nacional de Pediatría. 2008. Hallazgos gammagráficos en pacientes con primera infección febril del tracto urinario. Poster
15. VIII Congreso Nacional de Nefrología y XIV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica. 2009. Gammagrafía en primera ITU febril. Aspectos microbiológicos en infección urinaria. Poster
16. Nefrocimeq. 2010. Predicción de daño renal en primera ITU febril. Poster
17. Jornada 45 aniversario de la fundación del Instituto de Nefrología. 2011. Gammagrafía Renal en pacientes con primera ITU febril. Presentación oral
18. Concurso Internacional Colsubsidio Colombia 2012. Pielonefritis y Daño Renal Permanente en primera ITU febril. Presentación oral
19. Curso Pre Jornada 2012. Estudio por imágenes en Primera ITU febril. Presentación oral
20. XI Congreso Nacional de Nefrología y XV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica, Mayo 2013. Factores de riesgo para Daño Renal Permanente en pacientes con Pielonefritis Aguda. Presentación oral

- 21.XI Congreso Nacional de Nefrología y XV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica, Mayo 2013. Microalbuminuria y su relación con factores de riesgo en niños y adolescentes con HTA. Poster
- 22.XI Congreso Nacional de Nefrología y XV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica, Mayo 2013. Prevalencia de Hipercalciuria e Hiperuricosuria en pacientes pediátricos con sintomatología nefrourológica. Poster
- 23.XI Congreso Nacional de Nefrología y XV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica, Mayo 2013. Pielonefritis Aguda en primera ITU febril. Conferencia
- 24.XI Congreso Nacional de Nefrología y XV Curso Internacional de Nefrología Pediátrica, Mayo 2013. Indicaciones de la Gammagrafía Renal Estática. Conferencia
- 25.XXVII Congreso Nacional de Pediatría y VI Simposio Internacional de terapia intensiva neonatal y pediátrica. Junio 2013. Caracterización de la Hipertensión Arterial en niños y adolescentes atendidos en la consulta de nefrología del Hospital "Juan M Márquez". Poster
- 26.XXVII Congreso Nacional de Pediatría y VI Simposio Internacional de terapia intensiva neonatal y pediátrica. Junio 2013. Daño Renal Permanente en primera ITU febril. Presentación oral. Premio Aballí en investigación clínico – epidemiológica.