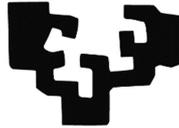


**Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea**

**Departamento de Pediatría  
Pediatría Saila**

eman ta zabal zazu



**Universidad  
del País Vasco**

**Euskal Herriko  
Unibertsitatea**

**PREVALENCIA DE INFECCIÓN DE ORINA  
EN LACTANTES CON FIEBRE SIN  
FOCALIDAD:**

**¿SON ADECUADOS LOS CORTES DE EDAD  
UTILIZADOS EN EL DESPISTAJE DE LA  
INFECCIÓN DE ORINA FEBRIL?**

**María González Balenciaga**

**TESIS DOCTORAL**

Leioa 2018



*A mi padre.*



## **AGRADECIMIENTOS**

El primer agradecimiento está dirigido al director de la tesis, el Dr. D. Javier Benito Fernández, por confiar en mí y guiarme durante todo el desarrollo de este proyecto de investigación y por ser mi referente desde el inicio de mi carrera profesional.

Al Dr. D. Santiago Mintegi Raso, por estar siempre.

A todos mis compañeros del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces. Es un orgullo poder formar parte de este equipo.

A la Dra. Eider Astobiza Beobide y la Dra. Roser Martínez Más, por su labor en el diseño e inicio de este proyecto de investigación.

A los Médicos Internos Residentes que participaron en este proyecto de investigación, Sara García Valle y Amaia Salmón Rodríguez, por el gran trabajo en equipo que realizaron.

A Ana Isabel Fernandez Lorente, Verónica García González, Laura Minguell Domingo, Mireya Orio Hernández, Maria Amália Pérez Saez, Victoria Trenchs Sainz de la Maza,, investigadores colaboradores de los servicios de urgencias participantes en el estudio, por su labor, dedicación y apoyo en el desarrollo de este estudio.

A Iñigo, Pablo y Claudia que son los que hacen que pueda seguir.



## ABREVIATURAS:

- AAP: Academia Americana de Pediatría
- AEP: Asociación Española de Pediatría
- BLEA: Betalactamasas de espectro ampliado
- BP: Bolsa colectora autoadhesiva en el área perineal
- CEIC: Comité ético de investigación clínica
- FSF: Fiebre sin focalidad
- IBI: Infección bacteriana invasiva
- IBPG: Infección bacteriana potencialmente grave
- ITU: Infección del tracto urinario
- mg/l: Miligramos/litro
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- ME: Micción espontánea
- ngr/ml: Nanogramos/mililitro
- PCR: Proteína C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- PG: Prostaglandinas
- PNA: Pielonefritis aguda
- PS: Punción suprapúbica
- RR: Riesgo relativo
- RVU: Reflujo vesicoureteral
- SEUP: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
- SU: Sondaje uretral

- SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría
- TEP: Triángulo de evaluación pediátrico
- TRO: Tira reactiva de orina
- UFC: Unidades formadoras de colonias
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: Valor predictivo positivo
- VSG: Velocidad de sedimentación globular



## ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
1.1. La fiebre .....	26
1.2. La edad: el lactante febril .....	30
1.3. Antecedentes personales .....	32
1.4. Estado general .....	32
1.5. Anamnesis y exploración física: la focalidad .....	34
1.6. Las infecciones bacterianas potencialmente graves.....	34
1.6.1. La infección del tracto urinario.....	35
1.6.1.1. Etiopatogenia.....	36
1.6.1.2. Prevalencia.....	38
1.6.1.3. Clínica.....	40
1.6.1.4. Diagnóstico.....	41
1.6.1.4.1. Tira reactiva de orina .....	41
1.6.1.4.2. Sedimento y tinción Gram.....	43
1.6.1.4.3. Urocultivo .....	44

1.6.1.4.4. Biomarcadores y bioquímica (iones, urea y creatinina).....	48
1.6.1.4.5. Hemocultivo .....	50
1.6.1.4.6. Examen de líquido cefalorraquídeo .....	51
1.6.1.4.7. Ecografía renal .....	52
1.6.1.4.8. Gammagrafía con Tecnecio .....	54
1.6.1.4.9. Cistografía miccional.....	55
1.6.1.4.10. Otros.....	56
1.6.1.5. Tratamiento.....	56
1.6.1.6. Seguimiento.....	59
1.6.1.7. Protocolos de manejo del lactante con fiebre ...	59
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>61</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>65</b>

<b>4.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODO .....</b>	<b>67</b>
4.1	Diseño global del estudio.....	68
4.1.1	Hospitales participantes.....	68
4.1.2	Criterios inclusión del objetivo principal.....	68
4.1.3	Criterios inclusión del objetivo secundario.....	69
4.1.4	Criterios de exclusión.....	69
4.1.5	Requisitos hospitales participantes.....	70
4.1.6	Definiciones.....	71
4.1.7	Diseño estadístico.....	73
4.2	Aspectos éticos.....	75

<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>77</b>
5.1 Características de la muestra.....	78
5.1.1 Edad.....	80
5.1.2 Sexo.....	80
5.1.3 Antecedentes personales.....	81
5.1.4 Triángulo de Evaluación Pediátrica.....	82
5.1.5 Clínica.....	82
5.1.6 Tiempo de Evolución.....	82
5.2 Pruebas complementarias.....	83.
5.2.1 Método de recogida de muestra de orina.....	83
5.2.2 Tira reactiva de orina.....	84
5.2.3 Técnica de tinción Gram de orina .....	86
5.2.3.1 Microbiología de la tinción del Gram de orina .....	87
5.2.4 Urocultivo.....	88
5.2.4.1 Microbiología del urocultivo .....	88

5.2.5 Analítica sanguínea .....	89
5.2.6 Hemocultivo.....	90
5.2.6.1 Microbiología del hemocultivo .....	91
5.2.6.2 Infección del tracto urinario y bacteriemia .....	92
5.3 Diagnóstico inicial.....	94
5.4 Antibioterapia.....	94
5.5 Evolución.....	94
5.6 Diagnóstico final y prevalencia .....	96
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>101</b>
6.1 Prevalencia.....	102
6.2 Diagnóstico de infección del tracto urinario.....	107
6.2.1 Método de recogida de orina.....	108
6.2.2 Tira reactiva de orina.....	109
6.2.3 Tinción de Gram de orina .....	110

6.2.4 Urocultivo.....	111
6.2.5 Infección del tracto urinario y bacteriemia.....	111
6.2.6. Tratamiento de la infección del tracto urinario.....	112
6.3 Variabilidad .....	113
<b>7. LIMITACIONES .....</b>	<b>116</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>9. RESUMEN .....</b>	<b>122</b>
<b>10.BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>129</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>155</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

La pediatría es la rama de la medicina que se ocupa de la salud y enfermedades de los niños. El término procede del griego paidos (niño) e iatrea (curación), pero su contenido es mucho más amplio que la curación de las enfermedades de los niños, ya que la pediatría estudia tanto al niño sano como al enfermo. Esta ciencia estudia integralmente al niño, no sólo en estado de enfermedad, sino también en estado de salud.

Desde tiempos remotos, el conocimiento de las enfermedades de la infancia aparece descrito en diferentes documentos. Ejemplos de estos documentos los encontramos en cuadros clínicos descritos por Hipócrates, el papiro de Ebers en el que se desarrollan capítulos sobre el nacimiento, "enfermedades de la lactancia", "molestias en la expulsión de la orina" y "parasitismo intestinal" y también en textos médicos de antiguas civilizaciones como la china, judía e india. A partir del Renacimiento comienzan a considerarse las enfermedades de los niños como una actividad médica y se escriben libros de orientación más pediátrica. Durante la Edad Moderna comienzan a aparecer centros dedicados al cuidado de los niños. Aunque Inglaterra tiene el mérito de haber fundado un dispensario para la asistencia de niños en 1776, no es sino hasta el siglo XIX, con la aparición de los hospitales para atender a niños, cuando se marca en la historia el inicio de la pediatría científica y su consagración como un saber independiente. A partir del siglo XIX la pediatría desarrolla su base científica especialmente en Francia y Alemania, y se crean los primeros hospitales modernos en Europa y Norteamérica. La pediatría se convierte en una especialidad médica con entidad propia.<sup>1</sup>

La razón que asiste a estos acontecimientos es el progresivo reconocimiento de que los niños, además de padecer enfermedades que aparecen o sólo se dan en los primeros años de la vida, tienen una manera diferente de responder a la enfermedad, muy ligada al desarrollo y crecimiento de los órganos y sistemas del cuerpo humano. Debido a esto último, muchas enfermedades aunque presentes también en el adulto, se dan con mayor frecuencia en la infancia, generando en ocasiones secuelas para toda la vida. Es por ello muy importante conocer la epidemiología y características clínicas de las enfermedades en los diferentes periodos de la vida y más concretamente durante la infancia, para poder establecer medidas preventivas

y un diagnóstico y tratamiento precoces que limiten los efectos de las mismas a corto, medio y largo plazo.

La epidemiología es una disciplina científica que estudia la distribución, frecuencia, factores determinantes, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y las enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas. Esta disciplina estudia y describe la salud y las enfermedades que se presentan en una determinada población. Para realizar este estudio, se tiene en cuenta una serie de patrones de enfermedad, que se reducen a tres aspectos: tiempo, lugar y persona. El tiempo que tarda en surgir la enfermedad, la temporada del año en la que surge y los tiempos en los que es más frecuente; el lugar (la ciudad, la población, el país, el tipo de zona) en donde se han presentado los casos; y las personas más propensas a padecerla (niños, ancianos, etc...). Dentro de esta rama de la ciencia, se encuentra la epidemiología clínica. Es una disciplina que estudia los determinantes de la enfermedad en ámbitos clínicos, estableciendo predicciones sobre pacientes concretos, partiendo del método científico y de la evidencia existente. La epidemiología clínica utiliza métodos científicos sólidos que garanticen que dichas predicciones sean exactas y constituye una base sólida para la toma de decisiones clínicas, permitiendo dejar de lado prácticas basadas únicamente en la experiencia o que puedan resultar dañinas para los pacientes. Su campo abarca estudios de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de un paciente con una condición dada. Uno de los aspectos que estudia la epidemiología es la prevalencia de la enfermedad, que es el número total de casos nuevos y ya existentes informados en una población y durante un determinado período de tiempo. Conocerla permitirá seleccionar en qué individuos es más probable una enfermedad y por tanto en cuales debe sospecharse y dependiendo de su relevancia, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes.<sup>2</sup>

La epidemiología surgió del estudio de las epidemias de enfermedades infecciosas; de ahí su nombre. Para causar una enfermedad un patógeno debe crecer y reproducirse en el huésped. La mayoría de los patógenos dependientes del huésped deben adaptarse a coexistir con éste. Un patógeno

bien adaptado vive en equilibrio con el huésped, tomando lo que necesita para su existencia y causando sólo un mínimo de daño. Estos patógenos pueden causar infecciones crónicas (infecciones de larga duración) en el huésped. Por otra parte éste puede resultar dañado cuando su resistencia es baja, por factores como una dieta insuficiente, niñez o edad avanzada y otros agentes estresantes. Además, algunas veces emergen patógenos para los cuales el huésped no ha desarrollado resistencia. Estos patógenos a menudo causan infecciones agudas, caracterizadas por un comienzo rápido y llamativo.<sup>3</sup>

Cuanto más llamativo y rápido sea el comienzo de una enfermedad, más probable es que alerte y preocupe a la población, especialmente si afecta a niños y, por tanto, más rápida será la consulta con un profesional de la salud. En nuestro entorno, el fácil acceso a la sanidad pública, en especial a los servicios de urgencias hospitalarios, concita que esta consulta se produzca en muchas ocasiones en estos centros. Por este motivo, muchos de los estudios clínico-epidemiológicos sobre la prevalencia de enfermedades agudas se realizan en estos servicios, donde además se deben realizar los primeros pasos en el diagnóstico y tratamiento de las mismas. En estos casos, la dificultad viene dada por la precocidad de la consulta que hace que los síntomas y signos de la enfermedad sean más inespecíficos y la urgencia de tener que llegar a un diagnóstico en un breve periodo de tiempo.

Aunque todos los pediatras deben saber enfrentarse a una urgencia, lo cierto es que la forma de trabajar en el servicio de urgencias tiene sus peculiaridades. El pediatra de urgencias no sólo necesita tener conocimientos, sino además una gran experiencia para distinguir al momento la emergencia de lo que no lo es. Debe tener capacidad de establecer diagnósticos diferenciales, debe saber tomar decisiones rápidas, tratar a familias, que por lo general no conoce, en situaciones de estrés y tranquilizarlas, convencerlas, etc. Su forma de trabajar es, en este momento, diferente a la que utilizan los pediatras en otras situaciones. Esta forma de enfrentarse al niño enfermo es aún más crucial si nos situamos en un hospital. En estos centros de asistencia el volumen de visitas que tienen que ser atendidas y la presión asistencial es enorme. El pediatra de urgencias desarrolla su función entre diferentes profesionales: el pediatra de atención primaria, del que recibe y al que devuelve el paciente; el

pediatra de cuidados intensivos, al que puede transferir las emergencias y los pediatras especialistas, puesto que resuelven los problemas agudos de los pacientes que ellos controlan o les remiten pacientes, debidamente orientados, que pueden sufrir procesos relacionados con su área de conocimiento. A diferencia de otras especialidades pediátricas, el área de conocimiento no se limita a un órgano, sino que los abarca todos. Lo que es específico es la situación aguda y la función de reconocer y resolver inicialmente la emergencia así como enfocar, orientar y encaminar correctamente las situaciones no urgentes. Para lograr que esto sea así, es necesaria la especialización en esta forma de trabajar. De esta necesidad, nace la pediatría de urgencias.<sup>4</sup>

En Estados Unidos en 1993, después de casi una década de esfuerzos para integrar las necesidades de los niños en los servicios médicos de los sistemas de emergencia, se realizó una revisión independiente de los servicios médicos de emergencia para los niños. Ese informe concluyó que todos los organismos con jurisdicción sobre los hospitales debían "exigir que los servicios de urgencia hospitalarios ... dispusieran y mantuvieran equipos y suministros adecuados para la atención urgente de los niños" y que "abordaran las cuestiones de la categorización y la regionalización en la supervisión y el desarrollo de los servicios médicos de los sistemas de emergencia para los niños y su integración en los sistemas los servicios médicos de los sistemas de emergencia estatales y regionales."<sup>5</sup>

A pesar de los numerosos cambios y de las indudables mejoras vividas durante los últimos años en nuestra red asistencial, cada día son atendidos en los Servicios de urgencias de pediatría (SUP) de todos los hospitales un gran número de niños. Muchos de estos niños no tienen una patología grave pero, entre ellos se encuentra un pequeño porcentaje de pacientes que sin una atención adecuada desarrollarán cuadros clínicos de mayor gravedad, incluso fatales. Una atención inadecuada en urgencias puede provocar problemas asistenciales, originar ingresos hospitalarios innecesarios, producir un enorme gasto sanitario y dar una mala imagen del hospital al que pertenezca el SUP.

El reto del pediatra de urgencias es identificar a aquellos niños, que aunque inicialmente consultan por procesos recortados, se encuentran en riesgo de una mala evolución, mientras provee una atención de alta calidad, eficiente y coste-efectiva a todos los niños que consultan en los SUP. Un ejemplo claro es la fiebre, principal motivo de consulta en los SUP. Aunque en la mayor parte de las ocasiones este signo estará provocado por procesos infecciosos benignos y autolimitados, en ocasiones será la primera manifestación de procesos graves, potencialmente mortales.

### **1.1 La fiebre**

Se ha escrito mucho acerca de la fiebre, sin que llegemos a comprenderla del todo tras tantos años de estudio. Durante siglos se pensó que era el mecanismo que usaba el cuerpo para recuperar la homeostasis.<sup>6</sup>

Actualmente, se considera que la fiebre es una elevación controlada de la temperatura corporal por encima de los valores normales para un individuo. La fiebre es el motivo principal de consulta a cualquier pediatra o cualquier servicio de urgencias. La razón principal es que su presencia angustia sobremanera a los padres quienes conocen la posibilidad que su origen sea una enfermedad grave, pero también debido a que existe un gran número de causas capaces de producirla.

El mecanismo de producción de la fiebre consta de varios pasos; primero, el microorganismo invasor reacciona con el monocito que lo fagocita, el cual libera un pirógeno endógeno; segundo, el pirógeno endógeno actúa sobre los sistema de control de la termorregulación del sistema nervioso central en el hipotálamo; y tercero, el sistema termorregulador responde elevando la temperatura.<sup>7</sup>

Este mecanismo descrito puede ser activado mediante pirógenos exógenos liberados por diferentes fuentes (toxinas, agentes infecciosos, complejos antígeno-anticuerpo). Estos pirógenos exógenos producen fiebre en humanos mediante la inducción de la formación de pirógenos endógenos por

parte de los leucocitos. Hay múltiples pirógenos endógenos identificados, como son la interleukina-1, interleukina-6, el factor alfa de necrosis tumoral y diferentes interferones. Si bien el mecanismo íntimo de producción de la fiebre no es completamente conocido, parece que estas proteínas, tras ser sintetizadas, entran en la circulación e interactúan con receptores neuronales especializados en el hipotálamo, donde estimulan la producción de prostaglandinas (PG), fundamentalmente PGE<sub>2</sub>, monoaminas y, probablemente, AMP cíclico. La PGE<sub>2</sub> es probablemente el mediador más importante en la respuesta febril, mediante la interacción con neuronas del núcleo preóptico hipotalámico, elevando el punto de ajuste termorregulador. Esta interacción deriva en una serie de efectos, siendo el principal a través del centro vasomotor, que resulta en una vasoconstricción de los lechos cutáneos y un re-direccionamiento de la sangre hacia tejidos más profundos, minimizando la pérdida de calor por la piel. Además, disminuye la sudoración, baja la secreción de vasopresina (lo que conduce a una disminución del volumen extracelular que requiere calentamiento) y se estimulan ajustes de comportamiento, como los escalofríos y la búsqueda de un ambiente más cálido. Todos estos diferentes estímulos combinados conducen a una elevación de la temperatura.

La respuesta febril también incluye la participación de ciertos mecanismos neuroendocrinos. Así, disminuye el metabolismo de la glucosa facilitándose la lipólisis y proteólisis, privando a las bacterias de su sustrato preferido. La anorexia inducida por la fiebre también disminuye la biodisponibilidad de glucosa para los microorganismos. Dentro de toda esta cascada metabólica tiene lugar la producción y liberación al torrente sanguíneo de ciertas proteínas, llamadas reactantes de fase aguda o biomarcadores. Dentro de este grupo de proteínas, las más estudiadas son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), claves ambas en el proceso diagnóstico, puesto que su medición se ha demostrado útil para determinar tanto la etiología como la gravedad del cuadro infeccioso.<sup>8</sup>

El punto de corte de temperatura y el lugar de medición de la temperatura son dos puntos controvertidos, cuando se valora la definición de fiebre.

En cuanto al punto de corte para considerar qué temperatura se denomina fiebre la más comúnmente aceptada en pediatría es 38°C.<sup>9</sup> Éste es el punto de corte que ha aceptado también la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)<sup>10</sup>.

En cuanto al lugar de medición de la temperatura, si bien la temperatura corporal central puede medirse con máxima precisión en la arteria pulmonar, se trata de un método invasivo, a todas luces inviable para su uso en el día a día. Por su rapidez y precisión, el recto es el lugar de elección para la determinación de la temperatura para los lactantes.<sup>11</sup> Otros lugares utilizados para registrar la temperatura, como son la axila, la boca o el tímpano, son poco fiables en niños pequeños.

Clásicamente se usaban termómetros de mercurio, pero la dificultad para su reciclaje y su prolongada permanencia en el ecosistema provocaron su retirada en la última década. Estos han sido sustituidos por otros termómetros con sustancias menos contaminantes, como el galio, o por termómetros digitales. Otros sistemas de medición de la temperatura mediante infrarrojos, bien en la arteria temporal o en la arteria timpánica, no se recomiendan en lactantes, ya que numerosos estudios han demostrado su inexactitud en estas edades.<sup>12-14</sup> La causa principal es la estructura anatómica del oído que, a esta edad, impide una correcta y fácil visualización del tímpano. Tampoco son recomendables los termómetros que funcionan por colorimetría, ya que tienen un elevado porcentaje de error. A pesar de la variedad de termómetros existentes, la sensación táctil de fiebre por parte de los padres, medida por el contacto con la mano o similar, sin la ayuda de un termómetro, sigue siendo frecuentemente utilizada. Aunque no parece una técnica precisa, presenta unas aceptables sensibilidad (82-89%) y especificidad (76-86%)<sup>15,16</sup> y debe ser tenido en cuenta cuando es motivo de consulta en urgencias.<sup>17</sup> Pese a esto, es muy importante objetivar la fiebre, así como la temperatura máxima registrada, puesto que permite determinar si un paciente, teniendo en cuenta además su

edad y estado general, tiene mayor o menor riesgo de presentar una infección bacteriana potencialmente grave (IBPG), invasiva o focal.<sup>18-23</sup> Se define una infección bacteriana invasiva (IBI), como el aislamiento de un germen patógeno en un líquido que es estéril en condiciones normales (sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], líquido pleural o líquido articular). Son infecciones bacterianas focales, la neumonía, definida como la presencia de una imagen radiológica de consolidación, la infección del tracto urinario (ITU), caracterizada por la presencia de leucocituria y un cultivo de orina positivo y las infecciones de la piel y tejidos blandos, junto al aislamiento de un germen patógeno en un lugar habitualmente estéril.

En muchas ocasiones, la anamnesis y la exploración física son suficientes para que el médico sea capaz de identificar la causa de la fiebre o, lo que es más importante, si el niño padece una enfermedad grave. De esta manera, como analizaremos después, ciertas condiciones como son la alteración del estado general del niño, la presencia de ciertos antecedentes, etc. condicionan como hemos comentado previamente, un mayor o menor riesgo de infección potencialmente grave y por tanto el manejo de estos pacientes. En otras ocasiones, sin embargo, la anamnesis y la exploración física no son suficientes para descartar una enfermedad grave y el médico debe recurrir a la práctica de exploraciones complementarias. Los exámenes complementarios serán de dos tipos: los diagnósticos (la punción lumbar, el urocultivo, el hemocultivo y la radiografía de tórax), y los que ayudan a tomar decisiones aunque no son diagnósticos (la tira reactiva de orina [TRO], el recuento leucocitario, la PCR, la velocidad de sedimentación globular [VSG] y la PCT). Así, en ciertos grupos de pacientes, se solicitarán o no pruebas complementarias dependiendo de ciertos aspectos como, por ejemplo, el grado de elevación de la temperatura o la edad de los mismos pacientes como se abordará posteriormente.

## 1.2. La edad: el lactante febril

La definición de lactante varía dependiendo de los autores, pero las más comúnmente aceptadas comprenden al niño menor de 2 ó 3 años.

La mayoría de los pacientes atendidos en un SUP son pacientes menores de tres años.<sup>24</sup> A la hora de abordar en urgencias a este tipo de pacientes, se debe tener en cuenta que este grupo de edad posee unas características específicas que lo diferencian de otros grupos etarios.

Por un lado, la gran mayoría de esos pacientes no pueden expresar de manera clara su sintomatología, al no haber desarrollado suficientemente su lenguaje.<sup>25</sup> Más aún, la expresividad de cualquier proceso infeccioso es más inespecífica en este grupo de pacientes y hallazgos clásicos de ciertos procesos infecciosos, como la rigidez de nuca o la puñopercusión positiva, son excepcionales.

La mayoría de los pacientes menores de 3 años acuden con cuadros poco evolucionados. En el caso de los procesos febriles, en este grupo de edad, las consultas suelen realizarse en las primeras 24-48 horas de inicio de la fiebre.<sup>19</sup> Algunos estudios muestran como un porcentaje elevado de pacientes consultan con fiebre en las primeras seis horas de inicio de los síntomas. Este porcentaje aumenta cuando nos centramos en los lactantes menores de tres meses.<sup>20</sup> Por lo tanto a la hora de atender a estos pacientes con cuadros poco evolucionados, nos podemos encontrar con ausencia de sintomatología específica en niños que presentan una infección grave.<sup>23</sup> Por otra parte, el neonato, entendiéndolo como neonato el menor de 28 días de vida, aún no ha desarrollado de manera adecuada su sistema termorregulador, lo que provoca que en no pocas ocasiones pacientes con cuadros infecciosos potencialmente severos presenten temperatura normal o incluso hipotermia.

La edad del paciente también está relacionada con el riesgo de padecer infecciones graves, lo cual es otra gran diferencia en el abordaje del lactante. El riesgo es mayor sobre todo en los neonatos y en los lactantes menores de 2-3 meses, en los cuáles la diseminación hematogena de una infección es más común que en otros grupos de edad. Además, este grupo de pacientes es

especialmente susceptible a las IBI, debido a la inmadurez del sistema inmune, especialmente de la funcionalidad de los leucocitos polimorfonucleares.<sup>28-30</sup> Por todos estos motivos, cerca de una cuarta parte de los lactantes con fiebre menores de 3 meses de edad, presentará una IBPG, entendiendo como tal además de las IBI, la ITU, la neumonía, la osteomielitis, la celulitis y la gastroenteritis bacteriana.<sup>31,32</sup>

Por otro lado, dependiendo de ciertas circunstancias vinculadas a algunos periodos de la vida, la valoración del niño tiene que ser diferente. Recoger información acerca de posibles incidencias ocurridas en el parto (rotura prolongada de bolsa amniótica, fiebre materna, madre portadora de *Streptococcus agalactiae*, etc.) es muy importante en el caso del lactante menor de un mes (y especialmente en los primeros 15 días) que presenta fiebre. Ciertas infecciones que se adquieren en el canal del parto (infecciones por herpes, *Streptococcus*) son típicas de esta edad y no detectarlas de manera precoz puede tener serias consecuencias para el lactante.

Además de la edad, el sexo también se relaciona con una mayor o menor prevalencia de IBPG, fundamentalmente la ITU. De esta manera la ITU es más frecuente en las niñas, salvo en los primeros meses de la vida en que es más frecuente en varones no circuncidados.<sup>33</sup>

De esta forma, dentro de los lactantes con fiebre sin focalidad (FSF) aparente, el 7% desarrollarán una IBPG. El riesgo de presentar una IBPG es menor en niños mayores.<sup>9,33,34</sup>

Todos estos hechos justifican que la aproximación al lactante febril sea en general más intervencionista que en el niño mayor y que, cuanto más joven sea el niño, más pruebas complementarias se le practiquen. De hecho, la edad continúa siendo uno de los pilares más importantes en los protocolos de manejo del paciente con fiebre y, dentro de los niños pequeños, también se distingue entre los neonatos, los niños entre uno y dos o tres meses y el resto de lactantes.<sup>9,20,21,23</sup> La edad sigue siendo, pues, un factor que debe ser considerado siempre en la valoración de un niño febril.

### **1.3. Antecedentes personales.**

Los protocolos anteriormente citados de manejo del lactante febril, hacen distinción entre el lactante pequeño previamente sano y aquel con antecedentes patológicos. Aunque los pacientes previamente no sanos presentan un riesgo mayor de infecciones graves, no existe consenso sobre que antecedentes deben ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar un niño con fiebre.<sup>18,35,36</sup>

Entre todos los antecedentes patológicos sí parece claro que pacientes con inmunodeficiencias, uropatía, patología neurológica grave o con dispositivos como derivación ventrículo-peritoneal o catéteres periféricos, presentan factores predisponentes para presentar infecciones graves y por lo tanto, tienen mayor peso a la hora de ser considerados en la evaluación del lactante febril.

Sin embargo, en la práctica diaria, más del 90% de los lactantes atendidos por fiebre en los SUP no presentan ningún tipo de patología crónica de base y son considerados lactantes febriles previamente sanos.<sup>37</sup>

### **1.4. Estado general.**

El juicio clínico previo es el primer paso en la aproximación al lactante que consulta por fiebre. Si un médico experimentado considera que un lactante tiene un aspecto alterado, su probabilidad de padecer una infección grave aumenta. En un estudio clásico que analizaba un modelo predictivo con escalas observacionales se mostraba como menos de un 3% de los niños con buen aspecto presentaron una IBPG, alrededor del 26% de aquéllos con aspecto “enfermo” y el 92% si el aspecto era tóxico.<sup>38</sup> De todas formas, conviene recordar que el buen aspecto de un niño no exime de una mala evolución posterior, sobre todo en aquellos procesos en los que atendemos a lactantes con procesos febriles recortados.

Es esencial en la evaluación del lactante con fiebre valorar el tono del paciente, su actitud, vitalidad, interacción con el entorno, si el niño sigue con la

mirada, el consuelo del llanto, la evaluación y registro de los signos vitales, color de la piel, exantemas y estado de hidratación.<sup>39</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP) desarrolló, en la pasada década, una herramienta de aproximación al paciente pediátrico en los SUP: el Triángulo de Evaluación Pediátrico (TEP). El TEP es una herramienta rápida y tremendamente útil para la valoración inicial especialmente adaptado para niños. Permite integrar las características con las que se forma la primera impresión general, y se puede utilizar tanto en el niño previamente sano como en el que no lo está. Es de fácil aplicación, puesto que no requiere otra herramienta más allá de indicios visuales y auditivos.<sup>40</sup> En la gran mayoría de los centros hospitalarios donde se usa el TEP, su evaluación se realiza en el triage, por parte del personal que realice esta tarea en el centro (personal médico o de enfermería).<sup>41</sup>

Como su nombre indica, el TEP se compone de tres lados: la apariencia del paciente, el trabajo respiratorio y la circulación cutánea. La apariencia valora el tono, la interacción con el entorno, el consuelo del llanto, la mirada y el lenguaje o llanto del paciente. El trabajo respiratorio valora los ruidos respiratorios anormales audibles, la postura anormal, el tiraje y el aleteo nasal. La circulación valora la existencia de palidez, cianosis o piel moteada. Los tres componentes reflejan, en su conjunto, el estado fisiológico del niño, es decir, su estado general de oxigenación, ventilación, perfusión y función cerebral. La alteración de cualquier lado del TEP, incrementa de manera significativa el riesgo de que un lactante tenga un proceso de gravedad y obliga al pediatra a priorizar la valoración y actuaciones iniciales sobre el paciente. Esta herramienta trata, en síntesis, de estructurar la valoración subjetiva que todo sanitario hace al ver por vez primera a un paciente.<sup>42</sup>

La gran mayoría de los lactantes febriles que nos consultan presentan un buen aspecto y un TEP normal, por lo que el reto del pediatra de urgencias consiste en identificar aquéllos con un riesgo incrementado de presentar una mala evolución.<sup>23</sup>

### **1.5. Anamnesis y exploración física. La focalidad.**

La SEUP define el síndrome febril sin focalidad como el aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal para la edad del niño (38°C rectal), en el que tras la anamnesis y la exploración física, y en ocasiones exploraciones complementarias, no se evidencia un motivo que la justifique.<sup>10</sup>

La exploración física debe ser normal, incluyendo la ausencia de signos de otitis media aguda, infección osteo-articular o de tejidos blandos y auscultación pulmonar normal. En otras ocasiones la exploración puede sugerir otros focos de infección, que si bien pueden hacer menos necesaria la realización de pruebas complementarias, sí que obligan a permanecer alerta acerca de la posible evolución del paciente.<sup>43</sup>

Se excluyen de manera específica aquellos lactantes con síntomas o signos de enfermedad respiratoria (taquipnea, quejido, sibilancias, hipoventilación focal), en la auscultación pulmonar o síntomas sugestivos de gastroenteritis aguda (diarrea franca). Más de tres cuartas partes de los lactantes atendidos en los SUP por fiebre presentan un foco que justifica el origen de esta fiebre.<sup>19</sup> En la mayoría de los casos los síntomas y signos encontrados son la propia de infecciones respiratorias de vías altas, como rinorrea, o inferiores como roncus, etc.<sup>37</sup>

Por lo general, los lactantes febriles que consultan por FSF presentan infecciones víricas. De entre las bacterianas, la ITU es la más frecuente. Por ello la TRO y el urocultivo, que son las pruebas que nos dan más información, es necesario realizarlas con las máximas garantías, como más adelante veremos.

### **1.6. Las infecciones bacterianas potencialmente graves.**

Las IBPG son aquéllas que pueden tener consecuencias graves para la salud del niño e incluso comprometer su vida. Dentro de esta definición se incluyen la ITU, bacteriemia oculta, sepsis, meningitis, neumonía e infecciones osteoarticulares y de tejidos blandos.

El objetivo del pediatra de urgencias, al atender a un lactante con FSF, es identificar a aquellos con una IBPG y, sobre todo, con una IBI. En el abordaje diagnóstico-terapéutico de estos pacientes es importante conocer la prevalencia de los gérmenes más frecuentes de nuestro entorno, así como el estado de vacunación, que nos permitirán conocer el riesgo de padecer una IBPG.<sup>44</sup>

Los principales gérmenes causantes de IBPG son: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae tipo b*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*.<sup>45</sup>

La introducción de la vacuna de *Haemophilus influenzae tipo b* y de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente y posteriormente trecevalente, ha disminuido drásticamente la IBI.<sup>44</sup> Por tanto, conocer el estado vacunal de los lactantes que consultan por fiebre, nos aporta información relevante en el proceso diagnóstico.<sup>46</sup>

La evolución de la infección invasiva cuando existe presencia de una bacteria patógena en sangre es variable y puede ser de gran riesgo para el paciente. Puede evolucionar hacia una resolución espontánea, por la propia respuesta del organismo. Sin embargo, en ocasiones puede evolucionar más tórpidamente hacia infecciones metastásicas como una celulitis, artritis o meningitis o desencadenando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y con ello, un shock séptico con posibilidad de fallo multiorgánico.<sup>47,48</sup> La mortalidad de estos cuadros en lactantes pequeños está en torno al 16%, siendo hasta de un 26-28% en menores de 1 mes.<sup>49-51</sup>

Nuestro trabajo se centra en la IBPG más frecuente, la ITU, que describiremos a continuación.

### **1.6.1. La infección del tracto urinario.**

Se define ITU como la existencia de signos o síntomas asociados al hallazgo de un número significativo de bacterias en el tracto urinario. El diagnóstico definitivo de ITU se basa en la existencia de un cultivo de orina positivo más la presencia de leucocituria.

Se define pielonefritis aguda (PNA) como la ITU que afecta a las vías urinarias altas. Presenta fiebre >38.5°C, asociando signos biológicos de inflamación (leucocitosis, elevación de la VSG, PCR o PCT. Comporta un riesgo potencial de lesión renal, en forma de cicatrices corticales.

Se define cistitis como la ITU localizada en las vías bajas. Suele ser afebril y presenta síntomas miccionales. No asocia riesgo de lesión renal.

Se define bacteriuria asintomática como la presencia de un recuento significativo de bacterias en el urocultivo en ausencia de signos o síntomas clínicos. Por definición, el análisis de la tira reactiva debe ser normal.

#### **1.6.1.1. Etiopatogenia.**

Aproximadamente el 1% de los varones y el 3-5% de las mujeres padecerán una ITU a lo largo de su infancia.<sup>52</sup> En más del 90% de los casos el germen causante de la ITU es la *Escherichia coli*, seguida de otros gérmenes entéricos como el *Proteus mirabilis* y la *Klebsiella pneumoniae*. En niños con uropatía y/o inmunodeficiencia pueden aparecer otros gérmenes como *Pseudomonas*, *Enterococcus* o *Staphylococcus*.<sup>53</sup> La *Escherichia coli* es normalmente un miembro no patógeno de la flora colónica humana. Sin embargo, ciertas cepas han adquirido factores de virulencia y pueden causar una variedad de infecciones en seres humanos y en animales. Existen tres síndromes clínicos causados por la *Escherichia coli*: la sepsis / meningitis; la ITU y la diarrea. Además, la *Escherichia coli* que causa diarrea se divide en diferentes “patotipos” dependiendo del tipo de enfermedad, es decir: enterotoxigénica, enteropatógena, enteroinvasiva, enterohemorrágica, enteroagregativa y difusamente adherente. La serotipificación de la *Escherichia coli* sobre la base de los elementos somáticos (O), flagelar (H) y antígenos polisacáridos capsulares (K) se utiliza en microbiología. Los diferentes antígenos pueden ser únicos para un serogrupo en particular o determinantes antigénicos pueden ser compartidos, lo que resulta en reacciones cruzadas con otros serogrupos de *Escherichia coli* o incluso con otros miembros de la familia

## *Enterobacteriaceae*.<sup>54</sup>

La *Escherichia coli* coloniza la mucosa del tracto urinario, multiplicándose en el interior de las células y evitando así las defensas del huésped. Se han identificado marcadores de virulencia específicos para las cepas que causan ITU. Éstos incluyen a las fimbrias P, las fimbrias S, la hemolisina, la aerobactina, la resistencia al suero, y un pequeño grupo de serotipos O. La mutación del marcador epidemiológico más claramente identificado, las fimbrias P, no da lugar a la atenuación de una cepa virulenta por lo que se estima que debe haber factores de virulencia redundantes.<sup>55,56</sup>

La respuesta inmune innata y la inflamación en el tracto urinario superior, que disminuye la función tubular renal y puede dar lugar a daño renal, causan los signos y síntomas de la PNA. Este daño es más frecuente en la infancia.<sup>57</sup> Por otra parte, algunos trabajos han demostrado una mayor presencia de aerobactina en las cepas de *Escherichia coli* aisladas en sangre respecto de las aisladas en intestino o tracto urinario, lo que hace pensar que esta proteína es clave en la invasividad, probablemente por la capacidad que proporcionan a las bacterias para transportar hierro a través de su membrana.<sup>58,59</sup>

Sin embargo, no todas las cepas de *Escherichia coli* u otras bacterias son patógenas. De hecho, hasta un 2.5% de los varones y el 0.9% de las mujeres presentan bacteriuria asintomática.<sup>60</sup> En ocasiones, las cepas presentes en el tracto urinario carecen de capacidad virulenta y son meros colonizadores. Se han encontrado diferencias en la expresión génica entre las cepas de *Escherichia coli* causantes de las infecciones de orina y la colonizadoras.<sup>61</sup> Este hecho puede generar confusión en el abordaje diagnóstico del lactante febril. En este abordaje es relativamente frecuente recoger un urocultivo. En ocasiones, cuando el urocultivo es positivo no es sencillo diferenciar la verdadera ITU de una bacteriuria sintomática, ya que en ambos casos el urocultivo es positivo. Algunos autores estiman que el 25% de los niños y el 16% niñas con cuadros febriles con un urocultivo positivo, son en realidad pacientes con una bacteriuria asintomática. Esta cifra aumenta cuando el urocultivo no es recogido mediante punción suprapúbica.<sup>60</sup> Es importante,

por tanto diferenciar el lactante con ITU verdadera de aquél con un proceso febril autolimitado, en el que coincide la detección de una bacteriuria asintomática.

Un factor predisponente para el desarrollo de ITU es la presencia de malformaciones renales o de la vía excretora urinaria,<sup>62,63</sup> que facilita la mala eliminación de la orina acumulada en las vías anómalas, generando un “caldo de cultivo”, en el que bacterias no patógenas pueden desarrollar virulencia. Una situación similar se da en los pacientes con vejiga neurógena.<sup>64</sup>

La diseminación hematógena es causante de un pequeño porcentaje de ITU, secundaria a la presencia de bacterias patógenas en el torrente sanguíneo.<sup>65</sup>

#### **1.6.1.2. Prevalencia**

La ITU es la IBPG más prevalente en el lactante menor de 24 meses con FSF. De hecho, el primer episodio de ITU es mucho más frecuente en esta edad (niñas < 24 meses y niños < 12 meses) que en cualquier otra época de la vida.<sup>66</sup>

Globalmente se estima una prevalencia de ITU en la edad pediátrica del 2-7%,<sup>66,67</sup> aunque se desconoce la prevalencia actual de ITU en lactantes febriles en nuestro medio. En estudios norteamericanos<sup>68,69</sup> y escandinavos,<sup>70</sup> la prevalencia de ITU en menores de 2 años se estima entre un 4.1-7.5%, siendo 3-4% en niños < 12 meses y 8-9% en niñas < 24 meses. En un meta-análisis,<sup>72</sup> se estima que la mayor prevalencia de ITU de niños que consultan con fiebre se da en niños varones no circuncidados < 3 meses y niñas < 12 meses.

La prevalencia de ITU es variable, dependiendo fundamentalmente de la edad, raza, sexo, circuncisión, grados de temperatura y la presencia o ausencia de un foco de fiebre claramente identificable. (Tabla 1)

**Tabla 1. Prevalencia de ITU en lactantes febriles según diferentes factores estudiados.**

		Hoberman A et al <sup>69</sup>	Shaw N et al <sup>68</sup>
		n=945	n=2411
		Prevalencia de ITU*(%)	Prevalencia de ITU*(%)
<b>Global</b>		5.3	3.3
<b>Sexo</b>	Niñas	8.8	4.3
	Niños	2.5	1.8
<b>Raza</b>	Blanca	6.6	10.7
	Negra	3.6	2.1
	Otras	5.0	5.7
<b>Fiebre</b>	<39°	4.2	2.2
	>39°	6.4	3.9
<b>Fiebre sin focalidad</b>	No	3.5	2.7
	Sí	7.5	5.9

\*ITU: Infección del tracto urinario

En los primeros 4-6 meses de edad la ITU es más frecuente en varones no circuncidados con una relación de 5:1.<sup>66</sup> A partir de esa edad es más frecuente en las niñas, sobre todo si son ITU afebriles, con una relación en la edad escolar de 10:1. El sexo femenino, la edad < 1 año, la temperatura > 39°C, ausencia de focalidad incrementan de forma considerable las posibilidades de presentar una PNA.<sup>68-71</sup>

La prevalencia de ITU es también más alta en niñas y niños de raza blanca y en aquellos con antecedentes de problemas nefrourológicos. Se consideran factores de riesgo para presentar ITU las anomalías del tracto urinario que favorecen el enlentecimiento del flujo urinario, incluyendo el reflujo vesicoureteral (RVU) dilatado, la fimosis en lactantes varones, la disfunción del tracto urinario inferior y el estreñimiento, además de la instrumentación de la vía urinaria, la vejiga neurógena y la nefrourolitiasis. Finalmente, como factores de riesgo para la presencia de daño renal permanente se encuentran la presencia de RVU de alto grado y la ITU recurrente.

El conocimiento de la prevalencia estimada es crucial en la toma de decisiones durante el abordaje diagnóstico de los niños con sospecha de ITU.

### **1.6.1.3 Clínica**

La fiebre es el signo más frecuente de una ITU en los lactantes, al igual que de cualquier otra IBPG. Algunos autores aportan tasas de hasta un 78% de lactantes con urocultivo positivo cuyos padres referían la fiebre como único signo.<sup>73</sup> Existe controversia en el diagnóstico diferencial entre ITU y bacteriuria asintomática en aquellos lactantes con urocultivo positivo recogido en ausencia de fiebre. Otros síntomas descritos en lactantes son irritabilidad, rechazo de tomas, vómitos, fallo de medro, etc. La ictericia persistente tras la primera semana de vida se ha descrito también como un síntoma de ITU en neonatos, aislándose gérmenes en el urocultivo en hasta un 12% de los neonatos con ictericia en las primeras dos semanas de vida que ingresan en la Unidad Neonatal<sup>74</sup>.

En pacientes de mayor edad la sintomatología es más específica. Es habitual que el paciente refiera disuria (dolor al realizar la micción) y/o polaquiuria (aumento en el número de micciones, de escasa cantidad cada una de ellas, como reflejo de la irritación vesical). En ocasiones puede observarse coloración rojiza de la orina, debido a la presencia de sangre en ella. La ITU es la causa más frecuente de hematuria macroscópica.

Cuando existe afectación renal, además de fiebre alta, es frecuente que los pacientes mayores refieran dolor abdominal o lumbar y escalofríos. La puñopercusión en la región lumbar suele ser muy dolorosa, resultado de la inflamación renal.

Tradicionalmente se consideraba que la referencia por parte de los padres de un olor “fuerte” en la orina del lactante, era un signo muy sugestivo de ITU y obligaba a descartar esta infección con las pruebas complementarias que más adelante se describen. En 2012, un estudio demostró que el mal olor de la orina referido por los padres tenía una sensibilidad del 57% y una especificidad del 68% para el diagnóstico de ITU.<sup>75</sup> Es importante recordar que cuando un paciente presenta fiebre, aumentan sus pérdidas respiratorias de

líquidos, lo que hace que la orina esté más concentrada, pudiendo tener un olor más fuerte del habitual.

#### **1.6.1.4 Diagnóstico**

En el lactante, se establece un diagnóstico de sospecha de ITU con la práctica de un análisis de orina fresca (leucocituria, nitrituria y tinción de Gram) y se confirma con el resultado positivo del cultivo de orina.<sup>76-78</sup> A continuación detallaremos éstas y otras pruebas complementarias utilizadas en el abordaje diagnóstico del niño con ITU.

##### **1.6.1.4.1. Tira reactiva de orina**

Aunque el diagnóstico final de ITU requiere la realización del urocultivo,<sup>79</sup> el resultado de esta prueba no se obtiene durante la evaluación del paciente, a diferencia del análisis sistemático de la orina mediante una TRO (Figura 1) o la visualización directa con el microscopio.

**Figura 1. Tira reactiva de orina**



Numerosos estudios han sido publicados en relación con la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico de ITU, concluyendo que la presencia de una TRO patológica (leucocituria con/sin nitrituria) y la presencia de gérmenes en la tinción de Gram, orienta al diagnóstico de sospecha de ITU y al tratamiento de ésta hasta la recepción del urocultivo.<sup>76-78</sup>

El análisis de la orina mediante TRO detecta la presencia en la orina de leucoesterasa y de nitritos.

En el proceso de la reacción inflamatoria los leucocitos liberan en la orina una enzima, la leucoesterasa.<sup>80</sup> Además, algunas bacterias tienen la capacidad de digerir los nitratos que componen la orina, convirtiéndolos en nitritos. En ausencia de estas bacterias, no se producirá la conversión de nitratos a nitritos. La presencia de nitritos se considera por tanto un marcador muy específico de ITU, aunque poco sensible, ya que no todas las bacterias son capaces de realizar esta transformación. Entre los gérmenes que producen ITU con frecuencia y no producen nitritos se hallan *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. El test de nitritos presenta una sensibilidad del 53%, una especificidad del 98% y un VPP del 95%. Su positividad, por tanto, se relaciona de manera constante con un resultado positivo del urocultivo.<sup>81</sup>

La positividad de una TRO para el test de la leucoesterasa ha demostrado una sensibilidad, una especificidad y un valor predictivo positivo (VPP) del 83%, el 78% y el 89%, respectivamente, para la detección de un urocultivo positivo. La leucocituria, por tanto, aunque aparece con mayor frecuencia es un hallazgo muy inespecífico, pudiendo aparecer en 7-9% de lactantes con fiebre de otro origen. No debemos olvidar tampoco la existencia de falsos negativos a la hora de valorar estas pruebas, hasta un 2-4.5% de TRO negativas pueden corresponder a urocultivos positivos.<sup>82</sup> La ausencia de leucocituria no excluye la posibilidad de una ITU, sobre todo en cuadros poco evolucionados. Por este motivo, se aconseja la repetición de la prueba ante la persistencia de la fiebre, en aquellos lactantes con FSF con un sedimento o TRO negativa en las primeras horas de evolución.

Clásicamente, en lactantes pequeños, debido a la inmadurez de su sistema inmune, que se traduce en una menor reacción inflamatoria, y un

vaciado vesical más rápido, que no permite la digestión de los nitratos por las bacterias, se ha considerado que estos test eran menos fiables.<sup>84-86</sup> Esta es una de las razones para que se recomiende la recogida de muestra de orina para cultivo de forma sistemática en los lactantes febriles menores de 3 meses de edad, independientemente de los resultados del análisis de la orina en fresco. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la fiabilidad de la TRO es similar a la ya encontrada en lactantes mayores, pero con VPP diferentes dependiendo del sexo del lactante.<sup>87</sup>

El análisis de la TRO es el método más rápido y asequible para el diagnóstico de ITU en urgencias y en una consulta ambulatoria, aunque el análisis del sedimento de orina fresca sin centrifugar sea el método ideal. Es una técnica con elevada disponibilidad y una eficacia aceptable cuando es realizada a la cabecera del paciente. Muestra una sensibilidad del 82.5%, frente al 89% que muestran los test realizados en el laboratorio, lo que conlleva además un menor gasto.<sup>88-90</sup> Por tanto, la detección de leucocituria mediante TRO parece ser el método de “screening” ideal para la selección de pacientes con un mayor riesgo de presentar una ITU, en los que sería preciso analizar la orina con más detalle (tinción de Gram y urocultivo).

La muestra para recogida de urocultivo debe ser recogida obtenida por un método estéril, ya que la obtención de la misma mediante el uso de bolsas colectoras autoadhesivas en el área perineal (BP), provoca un alto índice de falsos positivos, tanto en la detección de leucocituria como en el resultado del urocultivo. Por este motivo, la BP se utiliza en general, para el despistaje inicial de presencia de alteraciones en la TRO, descartándose ITU en caso de resultado negativo. Un resultado de TRO positivo en orina recogida mediante BP, debe ser confirmado en una nueva muestra obtenida por un método estéril.

#### **1.6.1.4.2 Sedimento y tinción Gram**

El otro método más utilizado para obtener un diagnóstico de sospecha es el análisis de la orina en fresco al microscopio.<sup>76</sup> La presencia de más de 10 leucocitos por campo (sensibilidad 77%, especificidad 89%) o la observación de bacterias se consideran buenos marcadores de la positividad del

urocultivo.<sup>91</sup> Así mismo, la prueba con una mayor especificidad es la observación de bacterias en la orina mediante la tinción de Gram, con una especificidad del 99.4% y una sensibilidad del 80%.<sup>92</sup>

El gran problema de las técnicas de diagnóstico que requieren de análisis al microscopio, es que este método es muy laborioso y requiere de personal experimentado para su realización, lo que no siempre es posible en todos los SUP y en todos los momentos del día. En la práctica clínica diaria, es difícil y poco rentable aplicar esta técnica como método de diagnóstico inicial, a la gran cantidad de lactantes con fiebre en los que se estudia la orina para descartar ITU.

#### **1.6.1.4.3 Urocultivo**

La prueba de elección para el diagnóstico de una ITU es el urocultivo.<sup>79</sup> Es importante evitar los falsos positivos, frecuentes en la práctica diaria y generalmente relacionados con la recogida inadecuada de la muestra. Para evitarlos, la recogida de la orina debe ser realizada con un método fiable: sondaje uretral (SU), punción suprapúbica (PS) o micción espontánea en niños continentales.

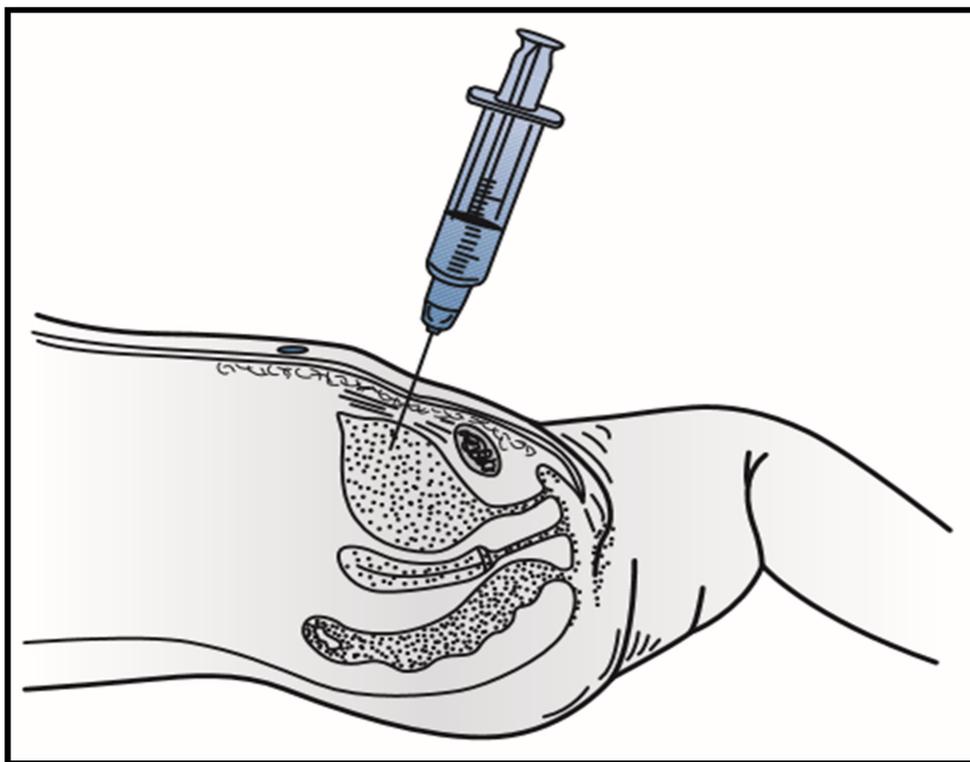
La orina recogida por micción espontánea se ha mostrado como un método fiable en los niños con control de esfínteres, siempre que se haga un buen lavado de la zona perineal y se recoja el tercio medio de la micción.<sup>93</sup> Sin embargo, este método no ha mostrado el mismo rendimiento diagnóstico en lactantes sin control de esfínteres, por lo que no es útil para la recogida del cultivo. Aun así, en ocasiones se utiliza como método de despistaje en neonatos, para evitar el uso de BP. La manera de recoger la muestra de orina al acecho en un neonato, pasa por estimular mediante una percusión suave en la región suprapúbica, seguido de un masaje en la zona sacra, previa limpieza de la zona perineal.<sup>94</sup> Recientemente se han publicado estudios que demuestran el mismo rendimiento en lactantes < 12 meses.<sup>95</sup>

Las técnicas estériles más utilizadas para la recogida de una muestra de orina de un lactante son el SU y la PS.<sup>83</sup>

En la PS (Figura 2) se accede a la vejiga a través de la pared abdominal, trazando una línea imaginaria entre el ombligo y la sínfisis pubiana y entre la mitad y tres cuartas partes de la distancia al ombligo. Se punciona con la aguja perpendicular a la piel y se va introduciendo al mismo tiempo que se aspira con la jeringa acoplada a la aguja, hasta obtener orina, aproximadamente a 1 – 2 cm de profundidad.<sup>96</sup> Es una técnica rápida y sencilla, con escasas complicaciones y con la gran ventaja de la práctica ausencia de contaminaciones de la muestra obtenida. La principal desventaja es que en alrededor del 25-30% de los casos no se obtiene orina. El rendimiento de la técnica se puede mejorar utilizando un ecógrafo portátil para visualizar si la vejiga contiene orina.<sup>97</sup> Es una técnica que, a diferencia del sondaje uretral, realizado habitualmente por los técnicos de enfermería, es realizada en general por el pediatra, lo cual la hace poco práctica en un SUP con gran presión asistencial.

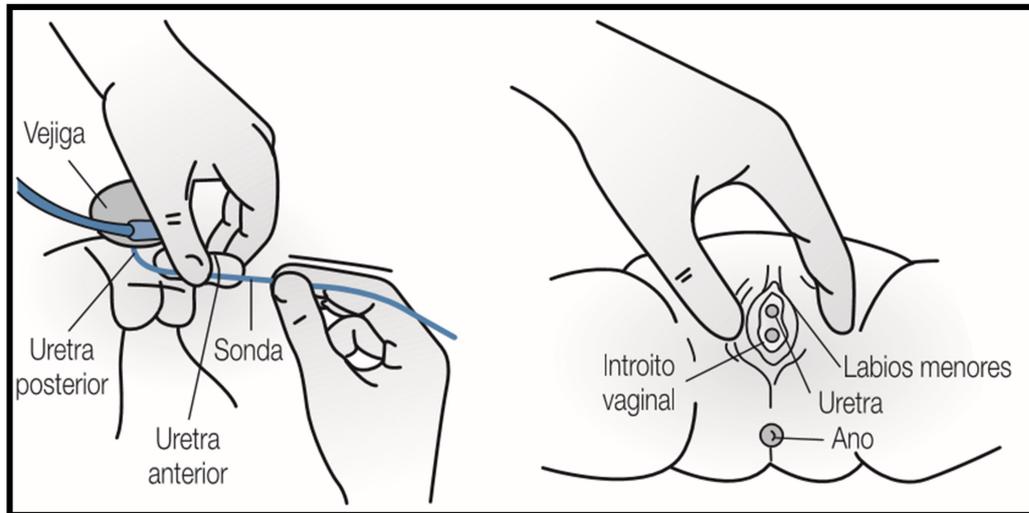
**Figura 2. Técnica de realización de la punción suprapúbica**





El SU (Figura 3) consiste en la introducción de un catéter flexible estéril a través de la uretra hasta llegar a la vejiga, obteniendo así una muestra de orina estéril.<sup>98,99</sup> Este método resulta traumático que la PS y con un porcentaje de contaminaciones muy inferior al de la BP. Es un método rápido y sencillo, obteniéndose orina en casi el 100% de los casos. La visibilidad del meato urinario condiciona en gran medida el éxito de la prueba. Además, el prepucio suele estar colonizado por gérmenes, por lo que, en caso de no ser suficientemente retraído, pueden ser arrastrados por el catéter, provocando que haya un mayor porcentaje de muestras de orina contaminadas.<sup>100</sup>

**Figura 3. Técnica de realización del sondaje uretral**



Una vez recogida la muestra de orina, se cultiva en el laboratorio. Existe controversia en cuanto al número de colonias más adecuado para considerar un cultivo de orina como positivo. La AAP considera positivo un urocultivo en el que crezcan más de 50.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de un solo germen patógeno. Algunos autores proponen un punto de corte menor, 10.000 UFC/ml, ya que es probable que algunas verdaderas infecciones no sean identificadas con el actual punto de corte.<sup>83,101,102</sup> Esto sucede especialmente cuando la muestra de orina ha sido recogida por PS o SU, cuando existen agentes bacteriostáticos en la orina, cuando la polaquiuria es muy intensa con un reducido tiempo de incubación de la orina, cuando existe una obstrucción del uréter que dificulta la descarga de bacterias a la vejiga o cuando la infección afecta a porciones del riñón que no están en contacto con los túbulos renales. Los protocolos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) establecen distintos puntos de corte dependiendo del método de recogida de la orina, siendo menor en caso de haber sido recogida mediante PS.<sup>103</sup> (Tabla 2)

**Tabla 2. Interpretación de los resultados del urocultivo según el método de recogida de orina utilizado.** <sup>103</sup>

<b>Método de recogida</b>	<b>Recuento de colonias</b>	<b>Probabilidad de infección</b>
<b>Punción suprapúbica</b>	>100 UFC/ml*	Muy probable (>99%)
<b>Cateterismo vesical</b>	>50.000 UFC/ml*	Muy probable (95%)
	>10.000 UFC/ml	Probable
	>1.000-10.000 UFC/ml*	Posible
	<1.000 UFC/ml*	Improbable
	<1.000 UFC/ml*	Improbable
<b>Micción voluntaria niño</b>	>10.000 UFC/ml*	Probable
	<10.000 UFC/ml*	Improbable
<b>Micción voluntaria niña</b>	>100.000 UFC/ml*	Probable (80%)
	>10.000-100.000 UFC/ml*	Posible
	<10.000 UFC/ml*	Improbable
	<10.000 UFC/ml*	Improbable

UFC/ml\*: Unidades formadoras de colonias/mililitro

#### **1.6.1.4.4. Analítica en sangre: Biomarcadores y bioquímica (iones, urea y creatinina)**

Se recomienda realizar analítica en sangre a aquellos lactantes con ITU febril en los que haya sospecha de PNA y en todos los menores de tres meses, aunque no presenten fiebre.

Dentro del estudio del lactante febril con sospecha de ITU, la analítica en sangre nos aporta datos sobre el balance hidroelectrolítico y función renal básicos, la posibilidad de existencia de daño renal así como el grado general de repercusión de la infección.

La práctica de una bioquímica elemental (iones, urea y creatinina) está indicada fundamentalmente en los menores de 3 meses, en los que los trastornos hidroelectrolíticos y de función renal son más frecuentes y en los que exista afectación del estado general, signos de deshidratación, escaso volumen de orina o alteración previa de la función renal. Existe controversia en la indicación de analítica de forma sistemática en los lactantes con ITU febril, para valorar la función renal en pacientes sin signos de deshidratación, ya que la mayoría de los estudios, muestran una disminución de la función renal subclínica en la mayoría de los cuadros de PNA.<sup>104-106</sup>

Para valorar el grado de repercusión general y/o signos que nos hagan sospechar una infección bacteriana invasiva secundaria, además del estado general, en la analítica disponemos de los reactantes de fase aguda. Los recuentos sanguíneos de leucocitos y de neutrófilos no han mostrado ser buenos predictores de IBI en los niños con sospecha de ITU, mientras que la PCR y la PCT parecen tener un mejor valor predictivo<sup>27,107-114</sup>

Clásicamente, la presencia de leucocitosis  $>15.000/\text{mm}^3$  y valores de PCR  $>30$  miligramos/litro (mg/l) han servido para clasificar una ITU de probable PNA. La elevación de la PCT, recientemente, ha mostrado un gran valor predictivo de afectación del parénquima renal, superior a los dos anteriores. Los valores  $>0.5$  nanogramos/mililitro (ngr/ml) tienen un VPP  $>80\%$  y un valor predictivo negativo (VPN)  $>90\%$  no sólo para predecir la afectación renal durante el episodio de fiebre, sino también para la formación de cicatrices renales durante el seguimiento a largo plazo, así como de la presencia de una malformación subyacente de la vía urinaria, fundamentalmente reflujo vesico-ureteral.<sup>115-126</sup>

#### 1.6.1.4.5 Hemocultivo

El hemocultivo no es una prueba indicada sistemáticamente en los lactantes con sospecha de ITU y fiebre, excepto en los menores de 3 meses y/o en aquellos pacientes con sospecha clínica, de bacteriemia/sepsis urológica.

La bacteriemia se define como la presencia de gérmenes en el torrente sanguíneo. La etiología de la bacteriemia es completamente dependiente de la edad. En neonatos los principales agentes causales son *Escherichia coli*, en gran medida secundaria a infecciones del tracto urinario, y *Streptococcus agalactiae*, por transmisión vertical en el parto.<sup>127</sup> En niños entre 3 y 36 meses el principal causante es *Streptococcus pneumoniae* al que se unen *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis B* y *Salmonella*.<sup>20</sup> En niños mayores de 5 años, *Staphylococcus aureus* es el principal agente causante seguido de *Streptococcus pneumoniae*, especialmente en pacientes no vacunados, y *Neisseria meningitidis B*.<sup>45,128</sup> En algunas poblaciones con una buena cobertura vacunal antineumocócica, *Escherichia coli* aparece como el germen más frecuentemente aislado en los hemocultivos recogidos a los lactantes menores de 1 año con fiebre elevada.<sup>129</sup>

La prevalencia de bacteriemia en lactantes con ITU es en general baja, salvo en niños menores de 2 meses, en los cuales puede alcanzar cifras de hasta el 17%.<sup>130</sup> La posibilidad de desarrollar una infección metastásica o una sepsis en las siguientes horas, es la razón por la que se recomienda recoger un hemocultivo en lactantes menores de 3 meses con fiebre y leucocituria. De hecho, un porcentaje importante de los hemocultivos positivos en los lactantes febriles se asocian con ITU, sobre todo en los lactantes menores de 3 meses. En un estudio recientemente publicado, la alteración de la TRO (leucocituria ± nitrituria) fue, junto a la alteración del estado general, el único factor antes de realizar la analítica sanguínea que se asoció con una mayor probabilidad de que un lactante febril < 3 meses de edad, tuviera un hemocultivo positivo.<sup>131</sup>

#### 1.6.1.4.6 Examen de líquido cefalorraquídeo

La meningitis es la inflamación de las meninges, generalmente debido a una infección. Pese a lo poco frecuente del cuadro, su extrema gravedad y la gran morbimortalidad asociada, hacen imprescindibles que el pediatra permanezca siempre alerta ante cualquier signo sugerente de esta enfermedad.<sup>132-133</sup> Sin embargo, en la gran mayoría de ocasiones no se aíslan gérmenes en los cultivos del LCR, lo que se conoce como meningitis aséptica.<sup>134</sup>

El diagnóstico de la meningitis se realiza mediante el análisis del LCR obtenido mediante punción lumbar,<sup>135</sup> por lo que en todos los niños en los que se sospeche una meningitis deberá realizarse esta prueba. La presencia de pleocitosis (recuento de leucocitos por encima de los valores normales para la edad) es un hallazgo altamente sugestivo de meningitis.<sup>136</sup> El patrón oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana se consideró siempre el cultivo del LCR, aunque actualmente las determinaciones de reacción en cadena de polimerasa de los principales patógenos bacterianos de esta entidad (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*), así como de enterovirus, son cruciales para el diagnóstico etiológico. La reacción en cadena de la polimerasa tiene un mayor rendimiento que el cultivo tras el inicio del tratamiento antibiótico. Este es un aspecto muy relevante en estos pacientes, ya que en muchos casos, debido a la inestabilidad inicial que presentan, se administra antibioterapia empírica previa a la recogida de muestras para el análisis microbiológico.

Algunos trabajos defienden la necesidad de descartar meningitis en los lactantes pequeños diagnosticados de sospecha de ITU.<sup>137,138</sup> Sin embargo, dada la baja prevalencia de meningitis secundaria a ITU, la realización de un examen del LCR de manera sistemática, no estaría indicada fuera de la época neonatal.<sup>139,140</sup>

Se ha referido pleocitosis en el LCR hasta en un 10% de los lactantes con PNA, siendo el cultivo de LCR positivo en <1%, por lo que la práctica de punción lumbar sistemática podría conducir a tratar de manera innecesaria a un

número importante de pacientes, debido a la dificultad de interpretar los hallazgos del LCR.<sup>138</sup>

#### **1.6.1.1.4.7 Ecografía renal**

Los estudios de imagen forman parte del estudio del primer episodio de ITU en el lactante. La ITU sirve como marcador de posibles malformaciones del tracto urinario, por lo que ante un primer diagnóstico de ITU febril se recomienda la realización de una ecografía del parénquima renal y la vía excretora, que permita descartar la presencia de malformaciones de la misma.<sup>90,103</sup> La mayor probabilidad de encontrar anomalías en la vía urinaria se encuentran en los niños con ITU recurrente (dos o más episodios de PNA, un episodio de PNA más una ITU de vías bajas o tres o más episodios de ITU de vías bajas) y en los lactantes con ITU atípica (niños con mal aspecto que impresiona de gravedad u oliguria o sospecha de insuficiencia renal aguda o masa abdominal o mala respuesta clínica tras antibioterapia adecuada 48 horas o infección por germen diferente a *Escherichia coli*).

La ecografía es útil para las malformaciones que producen obstrucción o las que alteran la morfología y el tamaño renal, pero tiene poca sensibilidad para detectar PNA, hidronefrosis, cicatrices renales o RVU. En los casos en que la ecografía muestre signos de RVU (dilatación del uréter, hidronefrosis, etc.), se recomienda la realización de pruebas más precisas, destinadas a confirmar dicha malformación. (Figura 4) Una de estas pruebas sería la cistografía retrógrada. Recientemente, un grupo de estudio desarrolló un modelo predictivo de RVU de alto grado. Los autores combinaron los hallazgos en la ecografía renal con los valores de PCT en sangre, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 47%.<sup>126,141</sup>

**Figura 4. Dilatación de la vía urinaria en una ecografía renal.**



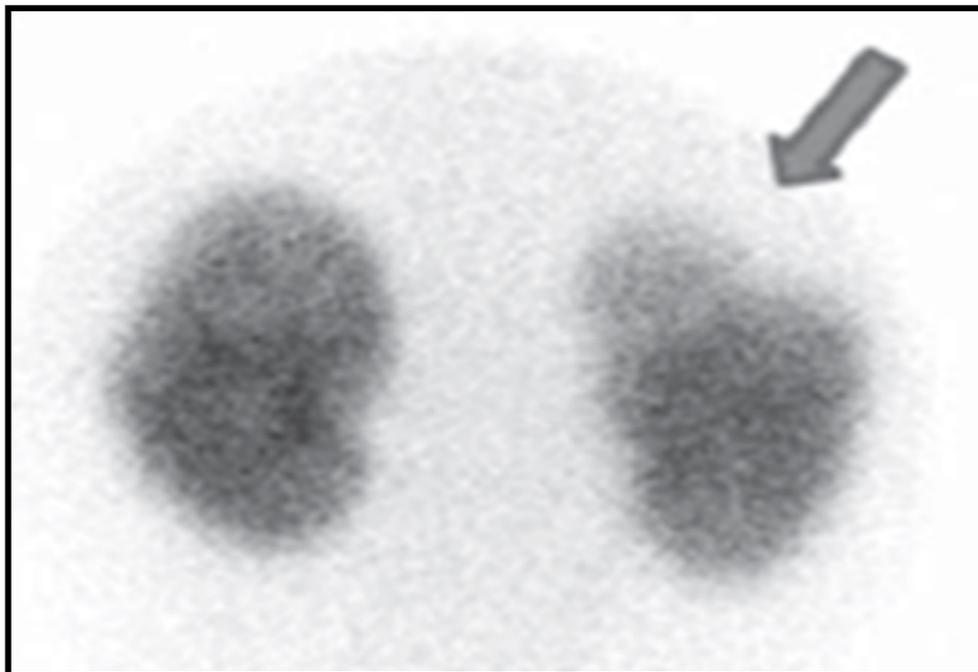
La ecografía renal urgente estaría indicada en los niños que cumplen los criterios de ITU atípica previamente descritos, excepto el criterio de infección por germen diferente a *Escherichia coli*. Éste último no sería motivo suficiente para solicitar una ecografía renal en urgencias, si existe buena evolución clínica.<sup>76</sup> Sin embargo, algunos autores han demostrado que un número significativo de pacientes con malformación renal, pueden no presentar una infección “atípica”, por lo que serían infradiagnosticados.<sup>83,142,143</sup> Por otra parte, algunos estudios han puesto en duda el valor de la ecografía en niños con ecografía prenatales normales,<sup>144</sup> por la improbabilidad de diagnosticar lesiones obstructivas de la vía urinaria. Por este motivo, recomiendan considerar no realizar ecografía renal tras una ITU, en aquellos niños con ecografías prenatales normales.

#### **1.6.1.4.8 Gammagrafía renal con la infusión de ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio-99**

Otra prueba a valorar es la gammagrafía renal con la infusión de ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con tecnecio-99. (Figura 5)

La gammagrafía con DMSA puede realizarse en fase aguda (< 3 meses tras la infección), considerándose el patrón oro para la afectación renal por la infección,<sup>145</sup> o bien en fase subaguda (6-9 meses post-infección), para descartar la existencia de cicatrices renales o la alteración de la función renal como consecuencia de la infección.<sup>146,147</sup> Pese a que se ha valorado la utilidad de la gammagrafía en fase aguda para descartar malformaciones de la vía urinaria, intentando evitar la realización de ecografía y cistografía, sus bajas sensibilidad y especificidad (79% y 53%) no permiten aceptarla como única prueba de imagen.<sup>148</sup>

**Figura 5. Gammagrafía renal con la infusión de ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio-99 con defecto cortical del polo superior derecho en pielonefritis aguda.**



#### **1.6.1.4.9.Cistografía miccional**

La cistografía miccional permite diagnosticar específicamente el RVU. En esta técnica se introduce mediante SU un contraste radiopaco en la vejiga, realizándose radiografías seriadas que permiten, en caso de haber RVU, visualizar como el contraste asciende por el uréter, pudiéndose, además, establecer el grado de reflujo. Esta entidad ha sido relacionada con el desarrollo de cicatrices renales y su detección permite iniciar profilaxis antibiótica, con el fin de prevenir futuros episodios de ITU. La profilaxis antibiótica del RVU ha sido cuestionada recientemente<sup>149</sup> y por lo tanto también la práctica de cistografía sistemática. (Figura 6)

**Figura 6. Cistografía miccional con reflujo vesicoureteral derecho**



#### **1.6.1.4.10. Otros**

Las últimas líneas de investigación se centran en la comprensión de los mecanismos de susceptibilidad del huésped que prometen nuevas herramientas para mejorar la precisión diagnóstica en niños con ITU. Por ejemplo, las alteraciones genéticas que reducen la función del receptor Toll-like 4 se asocian con bacteriurias asintomáticas, mientras que la reducción de polimorfismos del factor de regulación del interferón 3 o expresión del “cluster” de diferenciación 181 del gen del receptor alfa de la interleuquina 8, está asociada con PNA y un mayor riesgo de cicatrices renales. Probablemente en un futuro próximo, la predicción del riesgo y las decisiones sobre la profilaxis y procedimientos diagnósticos invasivos de la enfermedad vendrán dados por los resultados del análisis genético.<sup>57</sup>

#### **1.6.1.5. Tratamiento**

Una vez completado el proceso diagnóstico y ante un lactante con sospecha de ITU febril, se debe iniciar en tratamiento antibiótico empírico hasta conocer el resultado del urocultivo y antibiograma. El objetivo es eliminar la infección aguda, prevenir la sepsis urológica y disminuir el riesgo de daño renal.

La antibioterapia empírica ante una sospecha de ITU debe cubrir los gérmenes Gram-negativos, principal causa de la ITU en los lactantes. Los fármacos más utilizados dependerán de las resistencias antibióticas del entorno.<sup>103</sup> Por vía oral son de elección las cefalosporinas de tercera generación o la amoxicilina-clavulánico y si la vía utilizada es la parenteral, los aminoglucósidos o las cefalosporinas de tercera generación. Una vez que se obtengan los resultados del urocultivo, el tratamiento se orientará en función del antibiograma correspondiente. En los niños menores de un mes se recomienda además asociar ampicilina, por la mayor prevalencia del *Enterococcus faecalis*, un germen gram-positivo. Este último antibiótico no

sería necesario si en la tinción Gram se identificara un bacilo Gram-negativo.

En los últimos años se han publicado estudios que demuestran una evolución similar de los niños tratados con antibiótico oral frente al antibiótico parenteral,<sup>150,151</sup> lo que permite el tratamiento ambulatorio de los pacientes que cumplen ciertos requisitos. Tanto el Consenso de Expertos de la AEP como la AAP y la colaboración Cochrane,<sup>83,103,152</sup> recogen en sus publicaciones los criterios que permitirían un manejo ambulatorio de un niño con una ITU febril. Por otra parte, no se ha demostrado beneficio en administrar una primera dosis de antibiótico parenteral previo al inicio del tratamiento por vía oral.<sup>153</sup>

Los criterios de ingreso hospitalario de la AAP se pueden ver a continuación. (Tabla 3)

**Tabla 3. Criterios de ingreso de niños con sospecha de infección del tracto urinario.**

<b>Criterios</b>	<b>Características</b>
<b>Edad</b>	<2 meses
<b>Estado general</b>	Afectación de estado general
<b>Hidratación</b>	Signos de deshidratación o insuficiencia renal, mala tolerancia oral
<b>Complicaciones</b>	Sospecha de ITU* complicada con obstrucción de vía urinaria o presencia de absceso renal o perinefrítico
<b>Antecedentes personales</b>	Inmunodeficiencia o enfermedad nefrourológica significativa (RVU** grado≥4, obstrucción urinaria, hidronefrosis, vejiga neurógena, litiasis renal, presencia de catéteres o sonda urinaria permanente, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, disminución significativa de la masa renal funcionante o antecedente de ITU* con mala evolución clínica
<b>Seguimiento evolutivo</b>	Dudas sobre el apropiado cumplimiento del tratamiento o seguimiento del niño a nivel ambulatorio

\*ITU: Infección del tracto urinario, \*\* RVU: Reflujo vesicoureteral

En cuanto a la edad, la AEP recomienda el tratamiento parenteral en los menores de tres meses, debido al riesgo de complicaciones.<sup>103</sup> En cambio, la AAP, considera necesario el tratamiento parenteral por debajo de los dos meses.<sup>83</sup> Recientemente se publicó un estudio en el que se proponía un modelo predictivo para seleccionar lactantes menores de 60 días de vida diagnosticados de ITU, con bajo riesgo de complicaciones graves y por tanto

susceptibles de tratamiento ambulatorio.<sup>154</sup> El modelo seleccionaba con alta precisión los pacientes con complicaciones graves (sepsis, meningitis, éxitus, etc), pero presentaba una baja sensibilidad para las bacteriemias secundarias a ITU.

#### **1.6.1.6. Seguimiento**

En el caso de decidirse un tratamiento ambulatorio de un lactante con una ITU febril se debe aconsejar un seguimiento estrecho en las 24 – 48 horas siguientes al diagnóstico. El objetivo es comprobar la evolución del proceso y la cumplimentación del tratamiento, siendo habitual que en estas primeras horas persista la fiebre y la alteración de la tira reactiva de orina que suele desaparecer al tercer o cuarto día de evolución. En esta visita se pueden planear los estudios de imagen indicados, ya comentados previamente. La repetición de cultivos de orina en niños con buena evolución clínica no es necesario.

En el momento del diagnóstico, es recomendable entregar a las familias de un lactante con sospecha de ITU una hoja de continuidad de cuidados, donde se recomendará la ingesta hídrica abundante y síntomas a vigilar en las primeras horas, haciendo hincapié en signos de alarma o mala evolución que aconsejen una nueva consulta. Se recomendará a la familia que, si se confirma la ITU, en el futuro, ante cuadros febriles sin un foco claro deben consultar a un pediatra en las primeras 24-48 horas para realizar análisis de orina.

Se debe considerar un seguimiento más especializado en aquellos pacientes susceptibles de precisar pruebas de imagen diferidas, como sugieren las principales guías clínicas internacionales de diagnóstico y tratamiento de la ITU: todos los menores de 6 meses, los que hayan consultado nuevamente a las 48h por persistencia de fiebre o mala evolución y los que hayan tenido al menos dos ITU febriles o una ITU febril en varones mayores de 2 años.<sup>66,76</sup>

#### **1.6.1.7. Protocolos de manejo de los lactantes con fiebre sin focalidad**

Como se comentó con anterioridad, el reto para el pediatra cuando tiene

ante sí un lactante febril es determinar cuál es su riesgo de padecer una IBPG, y esencialmente, una IBI. En ocasiones no es difícil sospecharla, sobre todo si el paciente tiene mal estado general o una enfermedad de base que le predispone a infecciones graves o bien manifiesta signos o síntomas de una infección focal. En todos estos casos, se recomienda tratamiento antibiótico y en muchas ocasiones la hospitalización del paciente.

Sin embargo, no son éstos los pacientes que con mayor frecuencia se encuentra el pediatra de urgencias, por lo que a lo largo de los años se han desarrollado diversas herramientas de valoración de los lactantes febriles, en las que apoyarse para tomar las decisiones terapéuticas. Las más conocidas hasta hace pocos años fueron las recomendaciones del American College of Emergency Physicians y los criterios de Rochester y Philadelphia.<sup>35,155,156</sup> Sin embargo, los cambios en la epidemiología provocados por las mejoras de detección prenatal de malformaciones, la antibioterapia preparto en las madres colonizadas por *Streptococcus agalactiae*, así como la introducción de las vacunas del *Haemophilus influenzae tipo B* y el *Streptococcus pneumoniae*, junto con el descubrimiento de nuevos parámetros analíticos, han hecho que el valor diagnóstico de estas recomendaciones sea menor. Diversos autores han intentado elaborar otros protocolos de manejo de los lactantes febriles, como el Lab-score, y más recientemente el denominado “step-by-step”.<sup>21,23</sup> Todos estos protocolos intentan identificar, utilizando criterios clínicos y epidemiológicos, lactantes febriles con mayor o menor riesgo de IBPG, siendo la ITU la más frecuente.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El principal objetivo en el abordaje del lactante con FSF es identificar aquellos que tienen una IBPG subyacente, aun sabiendo que en la mayoría de los casos, los síntomas son debidos a infecciones víricas benignas y autolimitadas que no requieren tratamiento.<sup>157</sup>

La ITU es la IBPG más prevalente en lactantes con FSF y por este motivo, la realización de pruebas para la detección de esta enfermedad, aparece en todas las guías y protocolos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

La ITU es un problema de salud de primer orden porque causa morbilidad aguda y puede dar lugar a problemas de salud a largo plazo, incluyendo hipertensión y función renal reducida, ambas secundarias a insuficiencia renal durante el episodio agudo. El diagnóstico preciso es extremadamente importante por dos razones: para permitir la identificación, tratamiento y evaluación de los niños que están en riesgo de daño renal y por otra parte evitar el tratamiento y seguimiento innecesarios de niños que no están en situación de riesgo. En estos últimos, las intervenciones resultarían costosas y potencialmente dañinas, sin proporcionar beneficio alguno.<sup>158,159</sup>

Los lactantes con una ITU requieren una atención especial, debido a que el riesgo de daño renal secundario a esta enfermedad es mayor en este grupo de edad y porque el diagnóstico se presenta con frecuencia como un reto. Los signos y síntomas de la ITU en los lactantes son a menudo inespecíficos y además existen dificultades para obtener muestras de orina válidas, sin utilizar métodos invasivos. Tradicionalmente se ha considerado que el riesgo de desarrollar daño renal tras una ITU es mayor en los niños menores de 24 meses y, en aquellos con un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, si bien esto último está hoy en día en entredicho.<sup>67,159</sup> Por todo ello, debemos mantener un alto índice de sospecha de esta patología en el manejo de un lactante con FSF.

En los últimos años se han introducido mejoras en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de la ITU en el lactante con FSF. Muchos de ellos ya se han comentado previamente, como son la elección de la adecuada técnica de recogida de la muestra de orina, la introducción de nuevos biomarcadores

para evaluar el impacto de la enfermedad o cuál es la prueba de imagen recomendada en cada caso. Sin embargo, probablemente el cambio más destacado y con mayor impacto en la práctica clínica ha sido la introducción de antibióticos por vía oral, para el tratamiento de los lactantes con una ITU febril, mostrando igual eficacia que el tratamiento antibiótico parenteral.<sup>151</sup> Esto ha supuesto reducir de manera muy importante la hospitalización de los pacientes con fiebre y sospecha de ITU. Por otra parte, se han sugerido diferentes reglas clínicas para identificar a aquellos lactantes con FSF, con más riesgo de presentar una ITU, basándose en estudios de prevalencia. Sin embargo, todavía existe controversia entre las diferentes guías clínicas, para unificar los criterios sobre en qué lactantes con FSF estaría indicado descartar una ITU, más concretamente cuando la consulta se realiza en un SUP.<sup>9,66,72,90,150,153,160</sup>

Numerosos estudios han documentado que la prevalencia de ITU en lactantes es alta (~ 5%).<sup>19,20,37,44</sup> Sin embargo, no todos los lactantes menores de 24 meses que consultan por FSF tienen el mismo riesgo de presentar una ITU, existiendo diferencias en cuanto al sexo y a la edad. La prevalencia global de la ITU en las niñas con FSF menores de 2 años de edad es más del doble que en los varones (riesgo relativo [RR] 2.27).<sup>67-69</sup> Tampoco la prevalencia de la enfermedad es la misma en los diferentes subgrupos de edad, ni con diferentes puntos de corte de temperatura, como ya hemos comentado previamente. Existe controversia, incluso entre diferentes sociedades científicas, sobre qué punto de corte de temperatura debe ser utilizado, para descartar de manera sistemática ITU en un lactante con FSF. Así la AAP<sup>66</sup> sitúa este punto de corte en 38°C y en los Protocolos de la AEP<sup>103,161</sup> se considera  $\geq 39^\circ\text{C}$ . Aunque en un meta-análisis recientemente publicado<sup>72</sup>, se ha estimado que la mayor prevalencia de infección de orina se encuentra en niños varones < 3 meses no circuncidados y niñas < 12 meses, las guías de manejo de la ITU, incluidas las avaladas por la SEUP<sup>157</sup> y AEP<sup>103</sup>, siguen manteniendo los puntos de corte de temperatura clásicos, para descartar ITU en un lactante febril.

Esta disparidad entre los puntos de corte de edad y temperatura para realizar el despistaje de ITU en los lactantes con FSF, fue una de las motivaciones iniciales para realizar el estudio que se presenta a continuación.

En la actualidad, cuando atendemos a un lactante con FSF en un SUP de nuestro entorno, se aconseja realizar el despistaje de ITU en:

- Todos los lactantes menores de 3 meses con FSF, independientemente del grado de elevación de la temperatura.
- Paciente con sospecha clínica de ITU por la presencia de clínica urinaria.
- Niños menores de 12 meses con FSF  $>39^{\circ}\text{C}$ .
- Niñas menores de 24 meses con FSF  $>39^{\circ}\text{C}$ .
- Recomendable en niños con fiebre que no cumplan estos criterios pero hayan presentado ITU previas, sobre todo si se les ha detectado alguna alteración morfológica y/o funcional que favorezca el desarrollo de nuevos episodios.

Sin embargo, no existen estudios recientes sobre la prevalencia de ITU que avalen estos puntos de corte de edad y temperatura, en la estrategia diagnóstica del lactante con FSF. Por este motivo, conocer la epidemiología actual de esta patología en nuestro entorno, puede ayudar a definir mejor el grupo de lactantes con FSF con un riesgo mayor de presentar ITU y por lo tanto en los que sería recomendable analizar la orina para descartar esta enfermedad. Como ya se ha señalado, un diagnóstico preciso es importante para permitir identificar, tratar y evaluar a aquellos niños en riesgo de daño renal y para evitar pruebas diagnósticas innecesarias en niños que no estén en riesgo.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- **Objetivo principal:**

Determinar la prevalencia de ITU en los niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses con FSF > 39°C, atendidos en los SUP.

- **Objetivo secundario:**

Describir las características clínicas y epidemiológicas de las ITU en niñas menores de 24 meses y niños menores de 12 meses, con FSF > 39°C.

## **4. PACIENTES Y MÉTODO**

## **4.1 Diseño global del estudio**

Estudio prospectivo, multicéntrico, descriptivo, en el que participaron 7 hospitales entre el 1 de Octubre 2013 y el 30 de Septiembre 2014. Se incluyeron a los niños <12 meses y niñas <24 meses atendidos en un SUP con diagnóstico de FSF>39°C, a los que se practicó TRO para descartar ITU. Se registraron variables epidemiológicas, resultados de los test practicados, diagnóstico de salida y definitivo y su evolución posterior.

### **4.1.1 Hospitales participantes**

- Hospital Arnau de Vilanova de Lleida
- Hospital Cabueñes
- Hospital Sant Joan de Deu
- Hospital del Tajo
- Hospital Universitario Basurto
- Hospital Universitario Cruces
- Hospital Zumárraga

### **4.1.2 Criterios inclusión del objetivo principal**

- Niños menores de 12 meses con FSF >39°C a lo que se realiza TRO en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.
- Niñas menores de 24 meses con FSF >39°C a los que se realiza TRO en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.

#### **4.1.3 Criterios inclusión del objetivo secundario**

- Pacientes diagnosticados de ITU en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.

A los padres/cuidadores de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les entregó un documento informativo (Anexo. Documento 1) que explicaba los objetivos del estudio, junto con una breve explicación oral, así como el documento de consentimiento informado (Anexo. Documento 2) para cumplimentar. Mensualmente se recogió el número de pacientes no reclutados para obtener la muestra global y el porcentaje de pérdidas del estudio.

A los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó, TRO recogida, dependiendo de la edad y la política de cada hospital, por BP, micción espontánea, SU, y/o PS, Gram de orina (no imprescindible) y urocultivo, si la TRO era patológica mediante SU, micción espontánea y/o PS. Se descartó ITU y no se recogió urocultivo en aquellos pacientes con TRO negativa en muestra recogida mediante BP. Dependiendo de la situación clínica, se consideró la práctica de estudios analíticos en sangre hemograma, bioquímica con iones, urea y creatinina, PCT, PCR y hemocultivo (no imprescindible).

#### **4.1.4 Criterios exclusión**

- Pacientes remitidos por su pediatra con sospecha de ITU, por presentar fiebre y leucocituria.
- Pacientes tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la recogida de orina.
- Pacientes cuyos padres / cuidadores se niegan a la inclusión del paciente en el estudio.

#### 4.1.5 Requisitos de los hospitales participantes

Los requisitos imprescindibles para que un SUP se incluyera en el estudio fueron los siguientes:

1. Debía existir un responsable miembro de la SEUP, encargado de recoger los casos y enviar los datos al coordinador del estudio. Era la persona de contacto para responder a las dudas que surgían en las revisiones periódicas de las bases de datos. En caso de baja o de cese como responsable del registro, se informaba al investigador principal de la persona que le sustituía en esas labores.

2. Debía ser capaz de realizar urocultivos con muestra de orina recogida mediante método estéril: SU, micción espontánea y/o PS.

El flujo de información se realizó a través de dos bases de datos que se rellenaron vía on-line a través de la aplicación “Google Docs” y utilizando formularios diseñados para ello

- Un protocolo por paciente: Se registraban todos los niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses con FSF >39°C a los que se les realizó análisis de orina como “screening” de ITU, que incluía variables epidemiológicas, resultados de test practicados, diagnóstico de salida y definitivo y evolución posterior (Anexo 3)
- Un formulario a rellenar mensualmente con los datos siguientes:
  - El número total de pacientes atendidos durante el período de estudio.
  - El número total de pacientes de 0-24 meses atendidos durante el período de estudio.
  - Número total de niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses con FSF >39°C y leucocituria
  - Número total de niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses con FSF >39°C y urocultivo recogido por método estéril.

- Número de niños con ITU con FSF >39° atendidos durante el período de estudio.
- El número de niños excluidos y el motivo. Con el fin de obtener datos de buena calidad, por lo menos 80% de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión debían ser reclutados.

Los SUP que no pudieron proporcionar estos datos se excluyeron del estudio.

Estos formularios se englobaron en sendos registros on-line con acceso el investigador coordinador y el responsable de la creación de los mismos.

El investigador coordinador fue el responsable de descargar periódicamente copias de seguridad de ambas bases de datos y de su revisión para detectar posibles errores en la introducción de datos. El responsable de cada centro era el encargado de revisar los episodios con errores detectados y del envío de los datos correctos.

#### **4.1.6 Definiciones**

##### **Infección del tracto urinario**

Urocultivo positivo y TRO patológica.

##### **Tira reactiva de orina patológica**

Presencia de leucocituria y/o nitrituria.

##### **Tinción de Gram patológica**

Visualización de gérmenes a través del examen directo del sedimento.

##### **Urocultivo positivo:**

- Crecimiento >10.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por SU.
- Cualquier crecimiento de gérmenes en orina obtenida por PS.
- Crecimiento > 100.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por micción espontánea.

### **Urocultivo contaminado:**

- Crecimientos de un solo germen por debajo de las cifras referidas para urocultivo positivo, en cada uno de los métodos de obtención de muestra.
- Crecimientos mixtos.

Se consideraron verdaderos patógenos en la orina: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli BLEA*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* y *Streptococcus agalactiae*.

### **ITU confirmada**

- Crecimiento > 10.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por SU más la presencia de leucocituria en la TRO.
- Cualquier crecimiento de gérmenes en orina obtenida PS más la presencia de leucocituria en la TRO.
- Crecimiento > 100.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por micción espontánea más la presencia de leucocituria en la TRO.

### **Posible ITU:**

- Crecimiento > 10.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por SU y TRO negativa.
- Cualquier crecimiento de gérmenes en orina obtenida por PS y TRO negativa.
- Crecimiento > 100.000 UFC/ml de un mismo germen en orina obtenida por micción espontánea y TRO negativa.

### **Triángulo de evaluación pediátrica:**

Herramienta para la evaluación inicial de los niños. Es una herramienta rápida, sencilla y útil para evaluar a niños de todas las edades con cualquier grado de enfermedad o lesión. Permite integrar las características con las que

se forma la primera impresión general, en base a indicios visuales y auditivos. Los tres componentes del TEP (aspecto general, trabajo respiratorio y circulación cutánea), en su conjunto, reflejan el estado fisiológico global del niño; es decir su estado general de oxigenación, ventilación, perfusión y la circulación cutánea.

### **Fiebre sin foco:**

Proceso febril agudo (menos de 72 horas de evolución) cuya etiología no se descubre después de una historia clínica y una exploración física meticulosa.

### **Infección bacteriana potencialmente grave:**

Se consideraron el siguiente grupo de infecciones: meningitis, sepsis, infecciones osteoarticulares, ITU y neumonía bacteriana.

#### **4.1.7 Diseño estadístico**

Con el fin de calcular el tamaño de la muestra, se han utilizado datos de prevalencia del meta-análisis publicado por Shaik et al<sup>72</sup> en 2008 de las ITU:

- ITU en niños < 12 meses con FSF: 7.3%
- ITU < 24 meses con FSF: 8.0%

La precisión que se acepta normalmente es el 3%. Aunque el estudio con 1% de precisión lógicamente tendrá mayor potencia, nos marcamos conseguir una precisión del 2%.(Tabla 4)

**Tabla 4. Estimación del tamaño de la muestra con diferentes grados de precisión.**

		Grado de precisión		
		3%	2%	1%
<b>Niñas &lt; 24 meses</b>	n	289	650	2600
	n + Pérdidas	318	715	2860
<b>Niños &lt; 12 meses</b>	n	314	707	2827
	n + Pérdidas	345	778	3110

Para conseguir una precisión de 2.0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo en cada población a estudio las prevalencias descritas y con un 10% de pérdidas, sería necesario incluir el siguiente número de pacientes.

- Niños < 12 meses con FSF: 715
- Niñas < 24 meses con FSF: 778

Así, dado que se trata de un estudio de prevalencia, se estimó que el estudio debería realizarse durante un periodo de al menos 1 año y con una inclusión de al menos 715 niños menores de 12 meses con FSF y 778 niñas menores de 24 meses con FSF.

Para el análisis estadístico de los datos se realizó:

- Un análisis descriptivo de frecuencias de cada una de las variables categóricas y de medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango) de las variables continuas.

- Para la determinación de la capacidad diagnóstica se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad y sus correspondientes complementarios frente a “gold standard” urocultivo.

Para la realización de los cálculos se empleó el programa SPSS 22.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Se consideró un nivel de significación estadística para  $p < 0.05$ .

## **4.2 Aspectos éticos**

El estudio recibió la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Euskadi, siguiendo la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y resto de marco normativo-regulador aplicable. Del mismo modo, el investigador principal de cada centro pudo proporcionar una copia del protocolo de estudio a su CEIC si lo consideró necesario.

Como se menciona en el apartado de los criterios de inclusión, se solicitó consentimiento informado a los padres o cuidadores, previo a la inclusión del paciente en el estudio.

Para mantener la confidencialidad de los pacientes incluidos, en la base de datos principal no se registraron datos personales (nombre, apellidos, número de episodio de urgencias) que permitieran identificar a cualquiera de los pacientes. Cada paciente fue codificado con un número de cinco dígitos, el primero de los cuales indicaba el hospital al que pertenecía, y el segundo al año del estudio en el que ese paciente fue reclutado (es decir, paciente: 21.036; el hospital 2, primer año del estudio, el paciente 36). Sólo el investigador coordinador tuvo acceso a la base de datos principal. Si era necesario revisar algún episodio, se identificó éste mediante el número de paciente, siendo el investigador colaborador de cada centro el que accedió a los datos del paciente en caso de tener que revisarlos a posteriori. El investigador principal fue el responsable del control de la base de datos, asegurando el cumplimiento de los principios de confidencialidad y seguridad

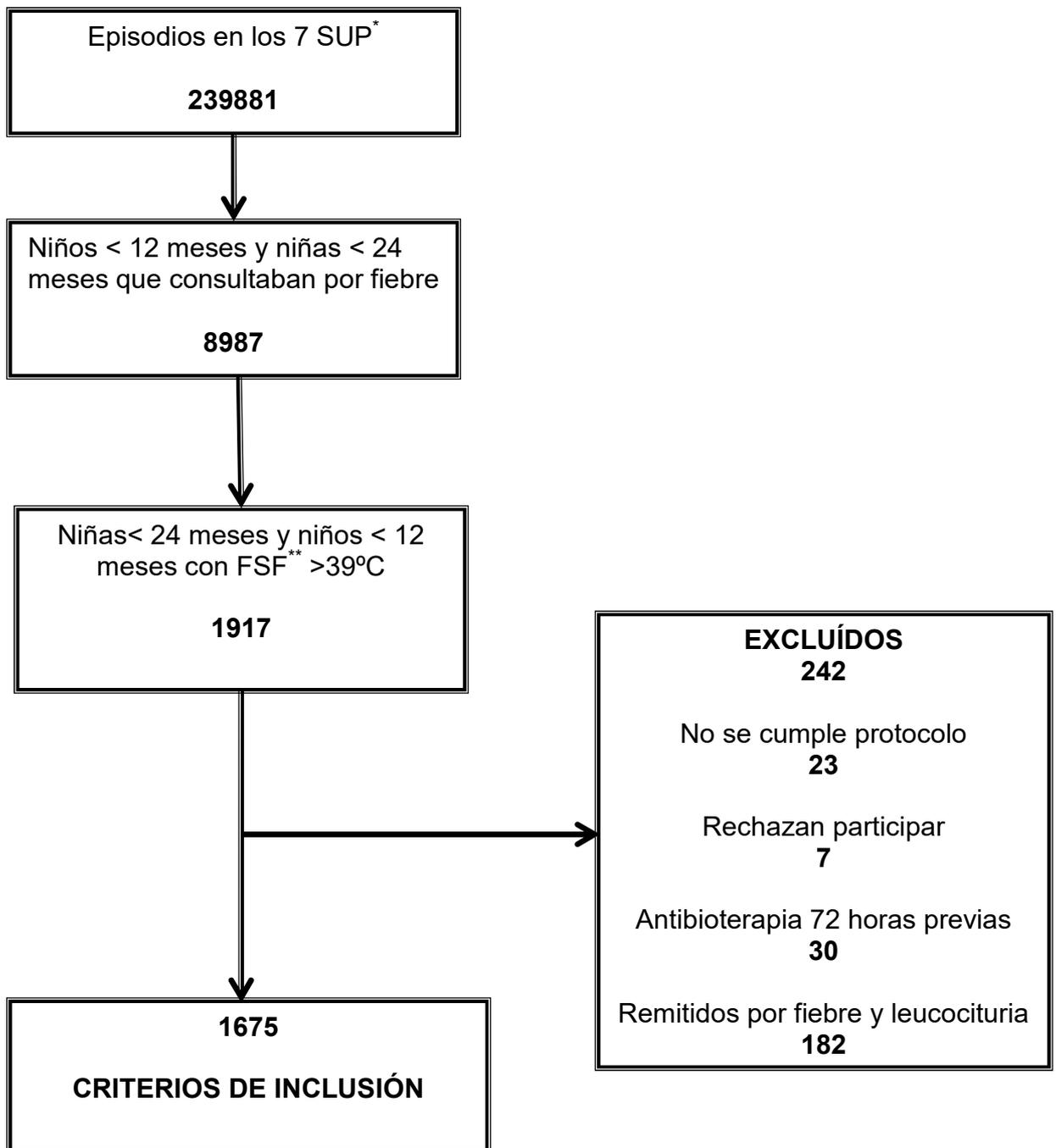
En el momento de inicio del registro y durante el desarrollo del estudio, no existió conflicto de intereses.

## **5. RESULTADOS**

## **5.1 Características de la muestra (n= 1675)**

Durante el periodo de estudio se registraron en los SUP participantes 239.881 episodios. Un total de 8.987 correspondieron a niños < 12 meses y niñas < 24 meses que consultaron por fiebre, de los cuales 1917 tenían FSF y una temperatura >39°C. Finalmente 1675 cumplieron criterios de inclusión, excluyéndose 23 pacientes por no ajustarse al protocolo, 7 cuyos padres rechazaron participar en el estudio, 30 por haber recibido antibioterapia en las 72 horas previas y 182 porque fueron remitidos por su pediatra por presentar leucocituria y por tanto posible focalidad del cuadro febril. (Figura 7)

Figura 7. Flujo de pacientes durante el periodo de estudio.



\*SUP: Servicio de urgencias pediátrico, \*\*FSF: Fiebre sin focalidad

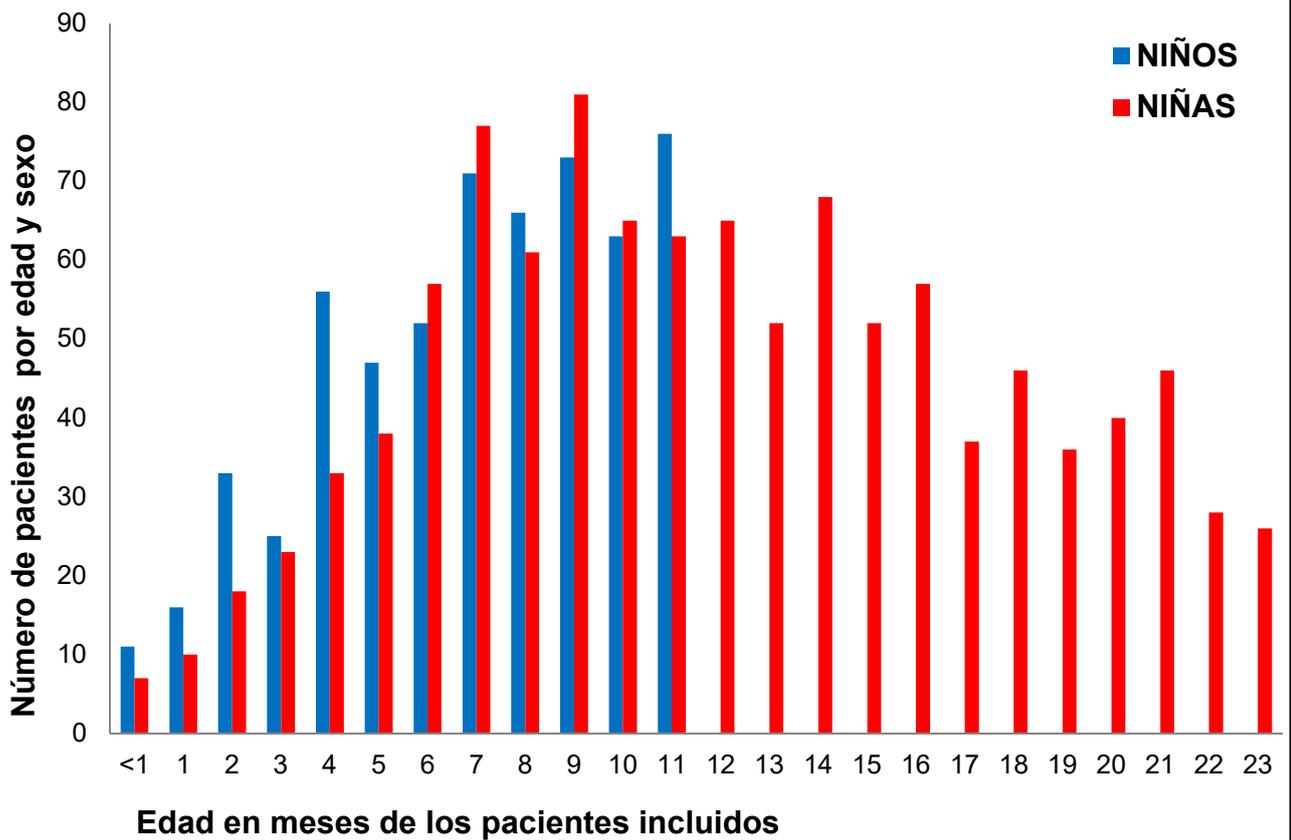
### 5.1.1 Sexo

El 64.8%(1086) de los pacientes incluidos fueron mujeres.

### 5.1.2 Edad

La edad media de los pacientes fue de  $10\pm 5.5$  meses de edad, con una mediana de 9 meses. La figura 8 muestra la distribución de pacientes por edad y por sexo:

Figura 8. Distribución de pacientes por edad y sexo



### 5.1.3 Antecedentes personales

De los pacientes incluidos, 1625 (97%) no tenían antecedentes personales de interés previos a su consulta en el SUP. Cuarenta y dos pacientes (2.5%) presentaban patología nefrourológica previa. (Tabla 5)

**Tabla 5. Antecedentes personales de los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>Antecedentes personales</b>	<b>N (%)</b>
<b>Previamente sano</b>	1625 (97%)
<b>Patología nefrourológica</b>	42 (2.5%)
Reflujo vesico-ureteral <3 ( incluido ectasias)	24
Reflujo vesico-ureteral >=3	3
Hipospadias	1
Doble sistema ureteral	5
Estenosis ureteral	1
Hidronefrosis	8
<b>Inmunodeprimido</b>	2 (0.11%)
<b>Otros</b>	6 (0.35%)

#### 5.1.4 Triángulo de evaluación pediátrica

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían un TEP estable. Tan sólo 20 (1.2%) pacientes presentaban una TEP inestable a su llegada al SUP, el 25% de éstos fueron diagnosticados finalmente de ITU.

#### 5.1.5 Clínica

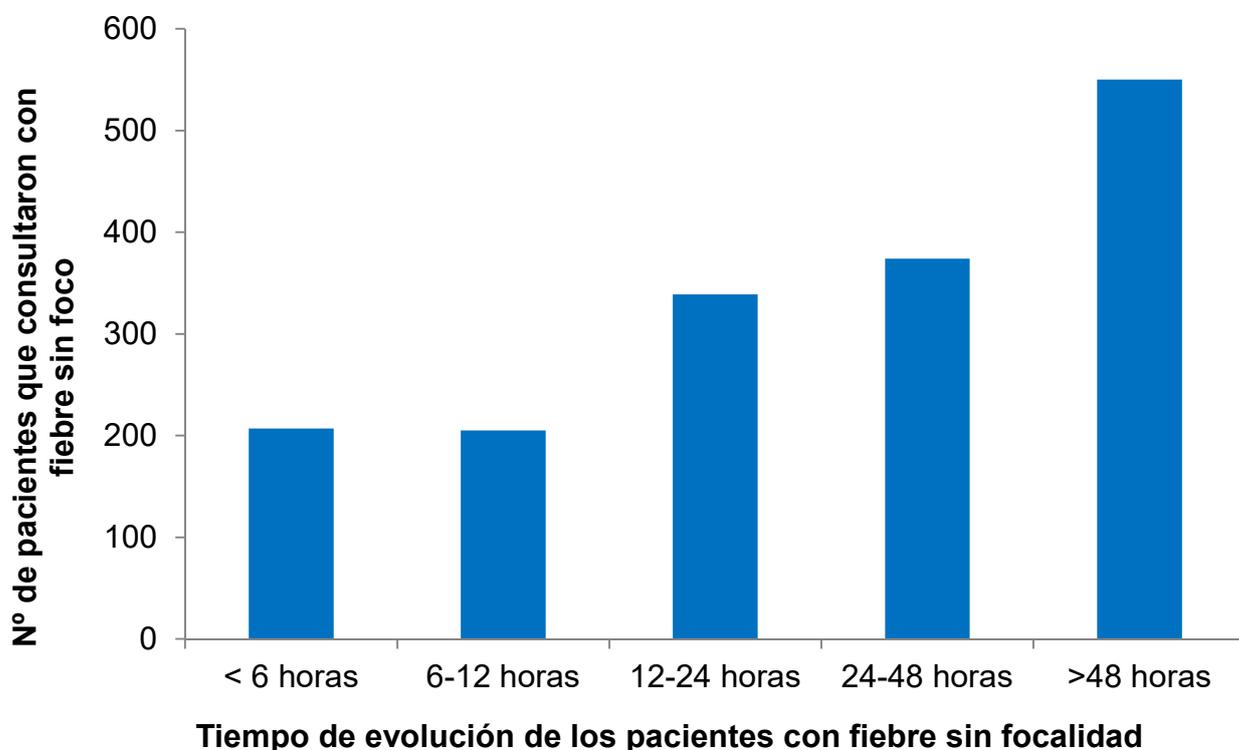
A su llegada al SUP 1107 pacientes (66%) presentaba fiebre > 39° como único signo (temperatura media 39.6°C; rango 39.1-41°C). De los 568 (44%) que asociaban otros síntomas y signos a la fiebre >39°, las manifestaciones clínicas que presentaron fueron:

• Vómitos	259	(15.4%)
• Rechazo de tomas	127	(7.58%)
• Irritabilidad	70	(4.17%)
• Clínica miccional	6	(0.35%)
• Dolor Lumbar/abdominal	4	(0.23%)
• Otros	102	(6%)

#### 5.1.6 Tiempo de evolución

Casi la mitad de pacientes (44.8%) consultaron con fiebre de < 24 horas de evolución. (Figura 9)

**Figura 9. Tiempo de evolución de sintomatología de niños que consultan en los servicios de urgencias participantes**



## 5.2 Pruebas complementarias

### 5.2.1 Método de recogida de muestra de orina

En el 100 % de los pacientes incluidos se recogió una muestra de orina para su análisis posterior. Se recogió orina por BP en 1348 pacientes, por SU en 779 (46.5%) y en dos pacientes se recogió muestra de orina mediante PS.

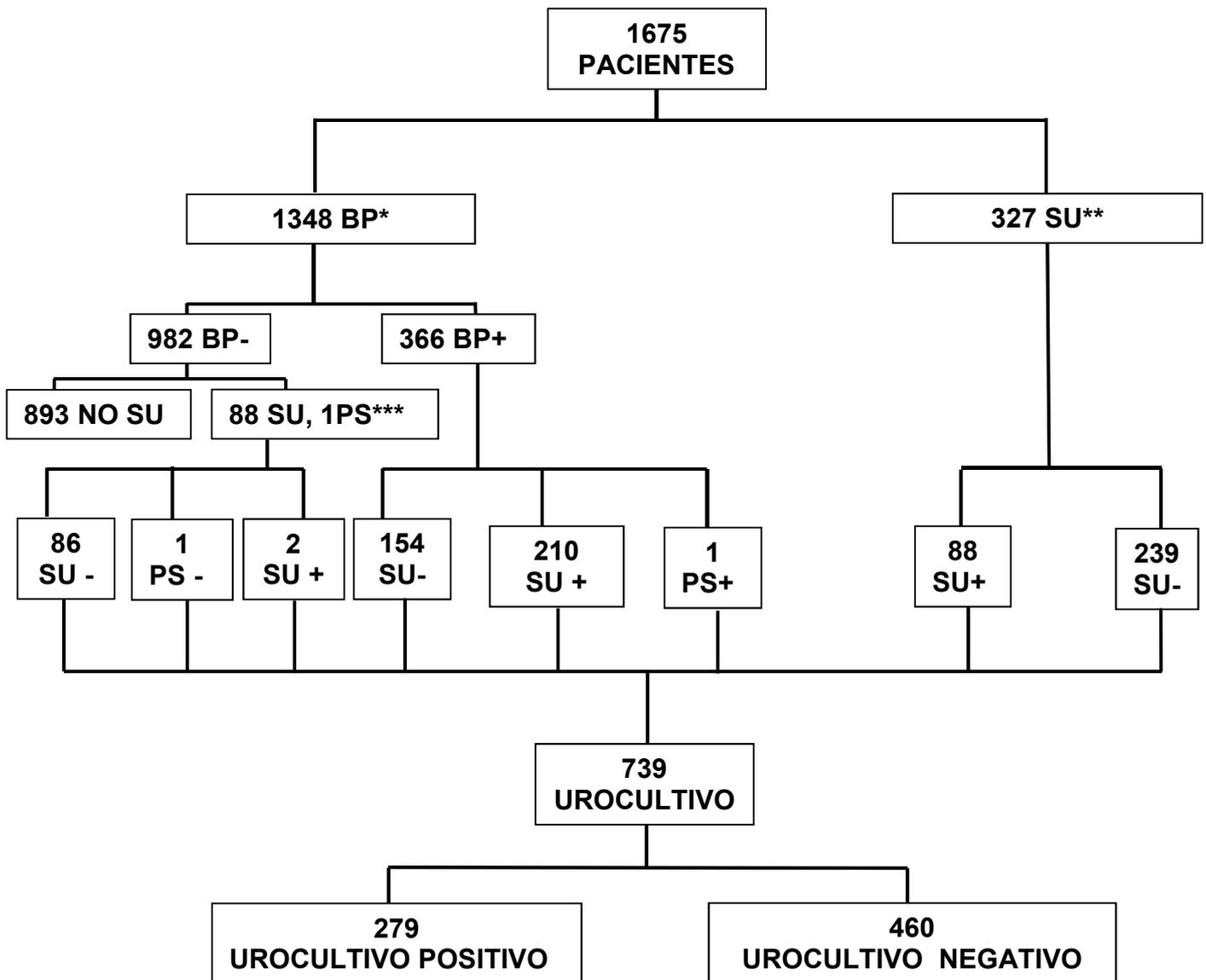
En 325 pacientes se realizó SU directamente sin recoger previamente orina por otro método, 50 (15.4%) fueron menores de 3 meses.

### 5.2.2 Tira reactiva de orina

El análisis de la TRO fue patológico en 667 pacientes: 366 muestras de orina recogida por BP y 301 por SU. En los 366 pacientes con TR positiva en orina recogida por BP, se practicó SU, siendo la TRO positiva en 211 (57.65%). En 89 pacientes con TRO negativa por BP se recogió posteriormente orina por método estéril.

En los 779 pacientes en los que la orina fue recogida mediante SU, la TRO recogida por SU fue positiva en 301 (38.6%). Se recogió urocultivo en 739 de las orina recogidas por SU (40 muestras de orina recogidas por SU con TRO negativa no fueron cultivadas). La TRO practicada en la orina obtenida por SU mostró una sensibilidad 93.1% (IC 95% 89.4-95.7) y especificidad del 91.09% (IC 95% 88-93.4), con VPP 86.3% (IC95% 81.8-89.9) y VPN 95.6% (IC95% 93.1-97.3), para predecir un cultivo de orina positivo. (Figura 10)

Figura 10. Resultados de la tira reactiva de orina y el urocultivo según método de recogida de orina.



\*BP: Bolsa perineal, \*\*SU: sondaje uretral, \*\*\*PS: punción suprapúbica

Si analizamos el grupo de los 95 niños menores de 3 meses de edad, en los 77 niños en los que la muestra de orina fue recogida por SU, la sensibilidad de la TRO fue del 97.14% y la especificidad del 100%. El VPP del 100% y VPN 97.67, para predecir un cultivo de orina positivo.

De las orinas recogidas por método estéril con TRO negativa, 19 tuvieron un urocultivo posterior positivo. Sólo uno de estos pacientes era menor de 3 meses.

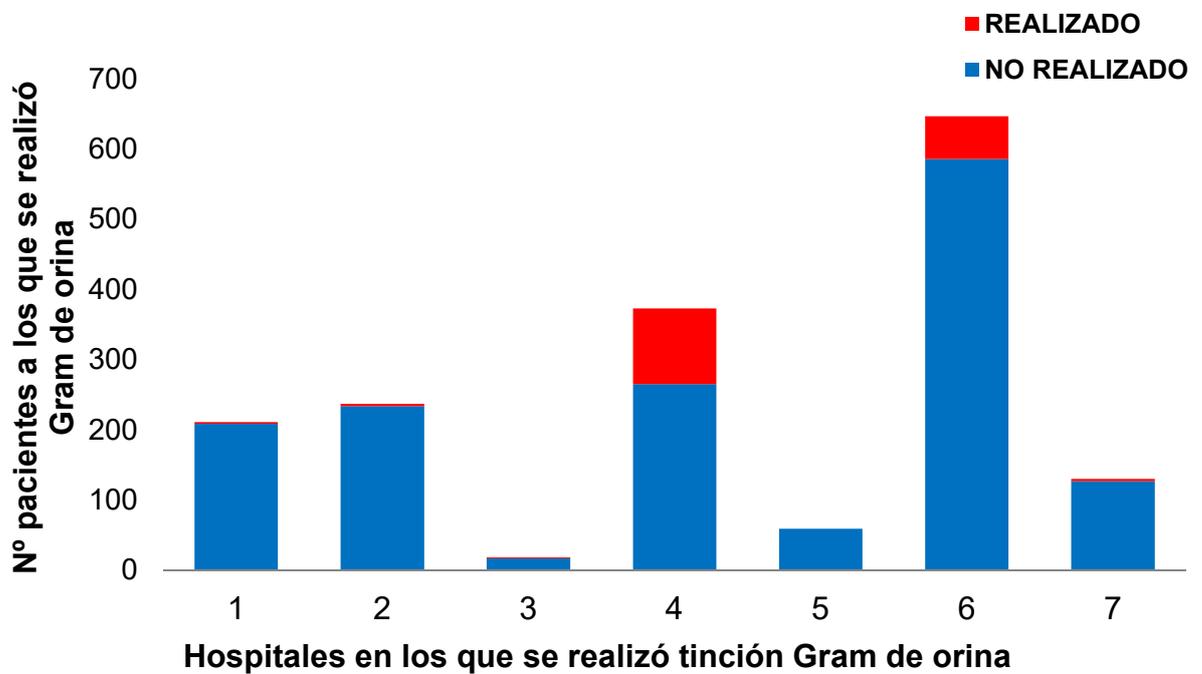
### **5.2.3 Técnica de tinción de Gram de orina**

Se realizó Gram de orina de una muestra estéril en 178 (11.6%) pacientes, visualizándose gérmenes en 90 (50.5%). En los pacientes con sospecha de ITU por alteración de la TRO se realizó de forma más frecuente el Gram de orina, 101 pacientes (38.8%;  $p < 0.0001$ ), así como en los lactantes menores de 3 meses, 33.68%;  $p < 0.0001$ .

La sensibilidad del Gram fue de 89.1% con una especificidad del 100%. El VPP fue del 100% y VPN 87.5%.

La realización de Gram de orina siguió una distribución irregular (0%-28.9%) dependiendo del hospital donde se recogió la muestra. (Figura 11)

**Figura 11. Realización de la tinción Gram en los hospitales participantes**



### **5.2.3.1 Microbiología Gram orina**

Se realizó Gram de orina en 178 pacientes (11.6%). Las características de los microorganismos en las muestras de Gram de orina recogidas fueron las siguientes. (Tabla 6)

**Tabla 6. Correlación de la tinción de Gram de orina con el resultado del urocultivo**

Tinción de Gram de orina		Urocultivo
<b>No se ven gérmenes</b>	88 (49.4%)	Negativo 88
<b>Se ven gérmenes</b>	90 (50.5%)	Positivo 90
> 1BGN*/campo	83 (92.2%)	83 BGN*
< 1BGN*/campo	5 (5.55%)	5 BGN*
> 1CGP**/campo	2 (2.22%)	2 CGP**

\*BGN: Bacilo Gram negativo, \*\* CGP: Coco Gram positivo

#### 5.2.4 Urocultivo

Se realizó urocultivo de la orina recogida por SU en 779 pacientes. De éstos, el urocultivo fue positivo en 301 (38.6% de los realizados).

##### 5.2.4.1 Microbiología urocultivo

En el cultivo de orina, el germen detectado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (91.03%). En pacientes con patología nefrourológica (2.5%), *Escherichia coli* continuó siendo el germen más frecuente (62.5%). (Tabla 7)

**Tabla 7. Distribución de las bacterias identificadas en el urocultivo en relación con los antecedentes personales del paciente.**

Bacterias identificadas en el urocultivo	Antecedentes personales del paciente			
	Sano	Patología nefrourológica	Otros	Total
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	0	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0	1
<i>Enterococcus</i>	6	2	0	8
<i>Escherichia coli</i>	243	10	1	254
<i>Escherichia coli BLEA*</i>	2	0	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	0	0	6
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1	0	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	2

\*BLEA: Betalactamasas de espectro ampliado

### 5.2.5 Analítica sanguínea

Se practicó analítica sanguínea a 523 (31,2%) de los pacientes, dependiendo fundamentalmente de la edad, temperatura, tiempo de evolución y la presencia de TRO alterada. (Tabla 8)

**Tabla 8. Factores relacionados con la realización de analítica sanguínea.**

Factores	Realización de analítica sanguínea		Significación estadística
	Sí N=523	No N=1152	
<b>Edad (meses) ***</b>	8.6 ± 5.88	10.9 ± 5.05	p<0.01
<b>Temperatura máxima (°C) ***</b>	39.7 ± 0.50	39.5 ± 0.37	p<0.01
<b>Temperatura en el SUP* (°C)**</b> ***	38.5 ± 1.21	38.3 ± 1.12	p<0.05
<b>Tiempo de evolución (horas)</b> ***	35.3 ± 45.06	30.4 ± 28.57	p<0.01
<b>Leucocituria en SU** n=779</b> ****	219 (28.11%)	156 (20%)	p<0.01

\*SUP: Servicio de urgencias de pediatría, \*\* SU: sondaje uretral,

\*\*\* Los datos se expresan como media ± desviación estándar

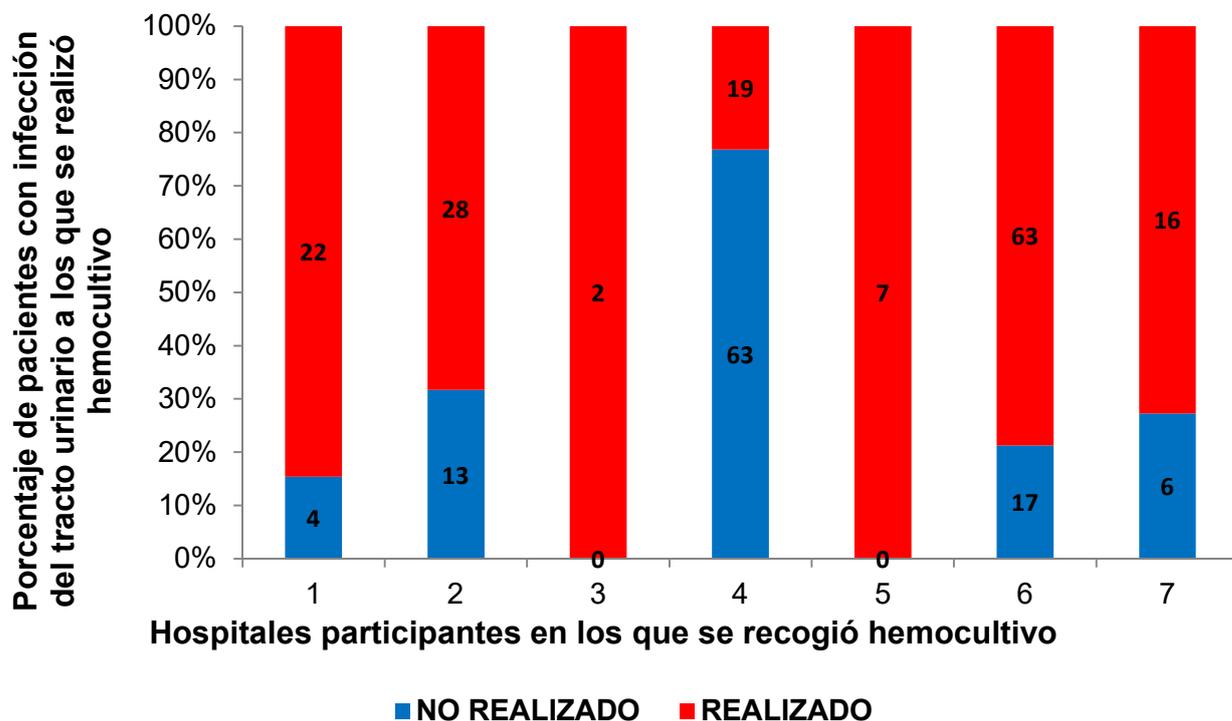
\*\*\* Los datos se expresan como n (porcentaje)

### 5.2.6 Hemocultivo

En 157 (60.3%) de los pacientes diagnosticados de ITU se recogió muestra para hemocultivo. Se recogió hemocultivo de forma más frecuente (124, 78.9%; p=0.14) en los lactantes menores de 12 meses y especialmente en los lactantes menores de 6 meses (90, 43%; p<0.0003).

La indicación de recogida de muestra para hemocultivo en los niños con ITU siguió una distribución irregular (23.2–100%), dependiendo del hospital donde fueron atendidos. (Figura 12)

**Figura 12. Recogida de hemocultivo en los hospitales participantes.**



### 5.2.6.1 Microbiología hemocultivo

El hemocultivo fue positivo en 8 pacientes con ITU (5% de los realizados). No se detectaron bacteriemias en pacientes con TEP alterado, ni con patología nefrourológica.

La relación de pacientes con ITU y hemocultivo positivo se puede ver en la tabla 9.

**Tabla 9. Relación entre los pacientes con infección del tracto urinario y hemocultivo positivo**

<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Estado general</b>	<b>PCT* (ng/mL)</b>	<b>PCR** (mg/L)</b>	<b>Bacteria</b>
Varón	< 1 mes	Bueno	4,28	34	<i>Escherichia coli</i>
Varón	1 mes	Bueno	-	105	<i>Escherichia coli</i> <i>BLEA***</i>
Mujer	3 meses	Bueno	12,26	23,2	<i>Escherichia coli</i>
Varón	4 meses	Bueno	4,93	174	<i>Escherichia coli</i>
Varón	7 meses	Bueno	-	-	<i>Escherichia coli</i>
Mujer	8 meses	Bueno	0,6	148	<i>Escherichia coli</i>
Mujer	10 meses	Bueno	-	230	<i>Escherichia coli</i>
Mujer	16 meses	Bueno	-	-	<i>Escherichia coli</i>

\* PCT: Procalcitonina, \*\* PCR: Proteína C reactiva, \*\*\*BLEA: Betalactamasas de espectro ampliado

#### **5.2.6.2. ITU y bacteriemia**

En el 100% de los hemocultivos positivos se aisló el mismo germen: *Escherichia coli* (50% en < 6meses; IC 95% 21.52-78.48%). En la tabla 10 y 11 podemos ver la relación de pacientes con bacteriemia, por grupos de edad.

**Tabla 10. Relación entre bacteriemia y presencia de infección del tracto urinario por grupos de edad.**

Grupos de edad	Pacientes con ITU*	ITU + bacteriemia	
		Relación con los pacientes con ITU	Relación con el total de pacientes
<b>&lt; 6 meses</b> n=317	90 (28.3%) IC** 95% 23.7-33.60	4 (4.44%) IC 95% 1.39-11.23	4 (1.26%) IC 95% 0.37-3.32
<b>&gt; 6 meses</b> n=1358	170 (12.5%) IC 95% 10.86-14.39	4 (2,35%) IC 95% 0.71-6.10	4 (0.29%) IC 95% 0.09-0.78

\*ITU: Infección del tracto urinario, \*\*IC: intervalo de confianza

Si analizamos el subgrupo de edad menor de 3 meses con ITU, sólo se aisló germen en el hemocultivo en 2 pacientes (25%; IC 95% 6.31-59.91)

**Tabla 11. Relación entre bacteriemia e infección del tracto urinario por grupos de edad**

Edad	Pacientes con ITU*	Pacientes con ITU + bacteriemia	
		Relación con pacientes con ITU	Relación con el total de pacientes
<b>&lt; 3 meses</b> n=95	34 (35.7%) IC** 95% 26.86-45.82	2 (5.8%) IC 95% 0.65-20.04	2 (2.11%) IC 95% 0.12-7.81
<b>&gt; 3 meses</b> n=1580	226 (14.3%) IC 95% 12.66-16.12	6 (2.6%) IC 95% 1.09-5.80	6 (0.38%) IC 95% 0.15-0.85

\*ITU: Infección del tracto urinario, \*\*IC: intervalo de confianza

### **5.3 Diagnóstico inicial**

Tras la evaluación y realización de pruebas complementarias en los SUP recibieron el diagnóstico inicial de infección urinaria 301 pacientes (17.97%, IC 95% 16.20-19.98), con TRO patológica (198 leucocituria, 90 leucocituria y nitrituria y 13 nitrituria). La muestra de orina para urocultivo fue recogida en todos los casos por un método estéril.

### **5.4 Antibioterapia**

El antibiótico de elección más frecuente al alta de los pacientes con diagnóstico de ITU fue Cefixima en 114 pacientes (43.8%), seguido de Amoxicilina Clavulánico en 62 (23.2%).

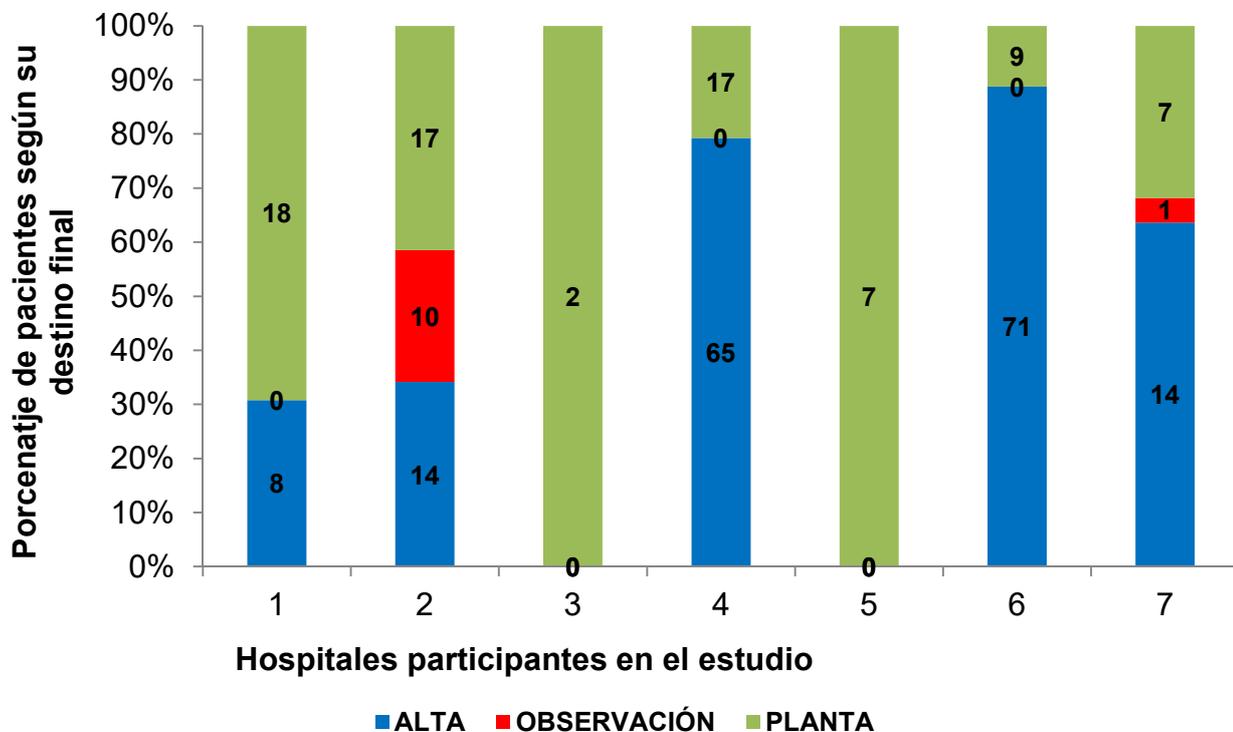
Se administró una dosis de antibiótico parenteral previo al alta en 23 pacientes (8.9% del total). Esto último, se realizó de forma más frecuente en menores de 6 meses ( $p < 0.02$ )

Durante el periodo de estudio hubo desabastecimiento de Cefixima, causa por la que algunos hospitales variaron su pauta antibiótica.

### **5.5 Evolución:**

El manejo de los niños con ITU fue mayoritariamente ambulatorio (66.2%; 172 pacientes de los niños diagnosticados de ITU). La decisión de manejo ambulatorio varió entre hospitales (0–88.8%). (Figura 13)

**Figura 13. Diferencias de manejo de lactantes con infección de orina entre hospitales**



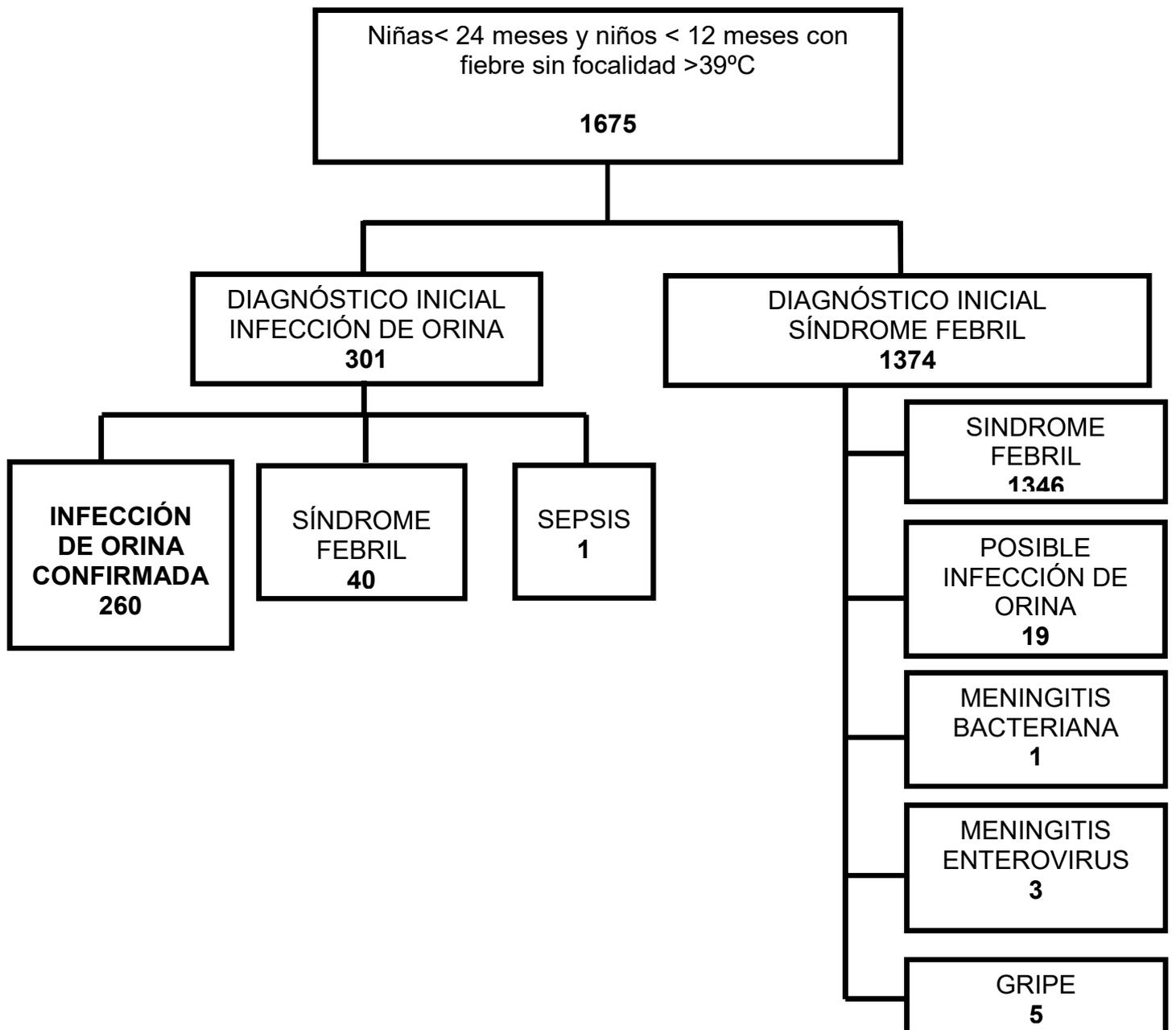
La tasa de ingreso planta en  $\geq 3$  meses, previamente sanos y con TEP normal fue de 18.8% (IC 95% 13.6-24.7%); variando entre hospitales de 1.5-100%.

La tasa de reconsulta de los niños manejados ambulatoriamente fue del 5.23 % (9 pacientes), siendo dos de los casos (1.16 % del total de pacientes manejados ambulatoriamente) ingresados en planta de hospitalización.

## 5.6 Diagnóstico final y prevalencia

De los 1675 pacientes incluidos en el estudio, 301 (17.97%, IC 95% 16.20-19.98) fueron diagnosticados inicialmente de ITU. Se confirmó el diagnóstico en 260 (15.52%, IC 95% 13.87-17.34).

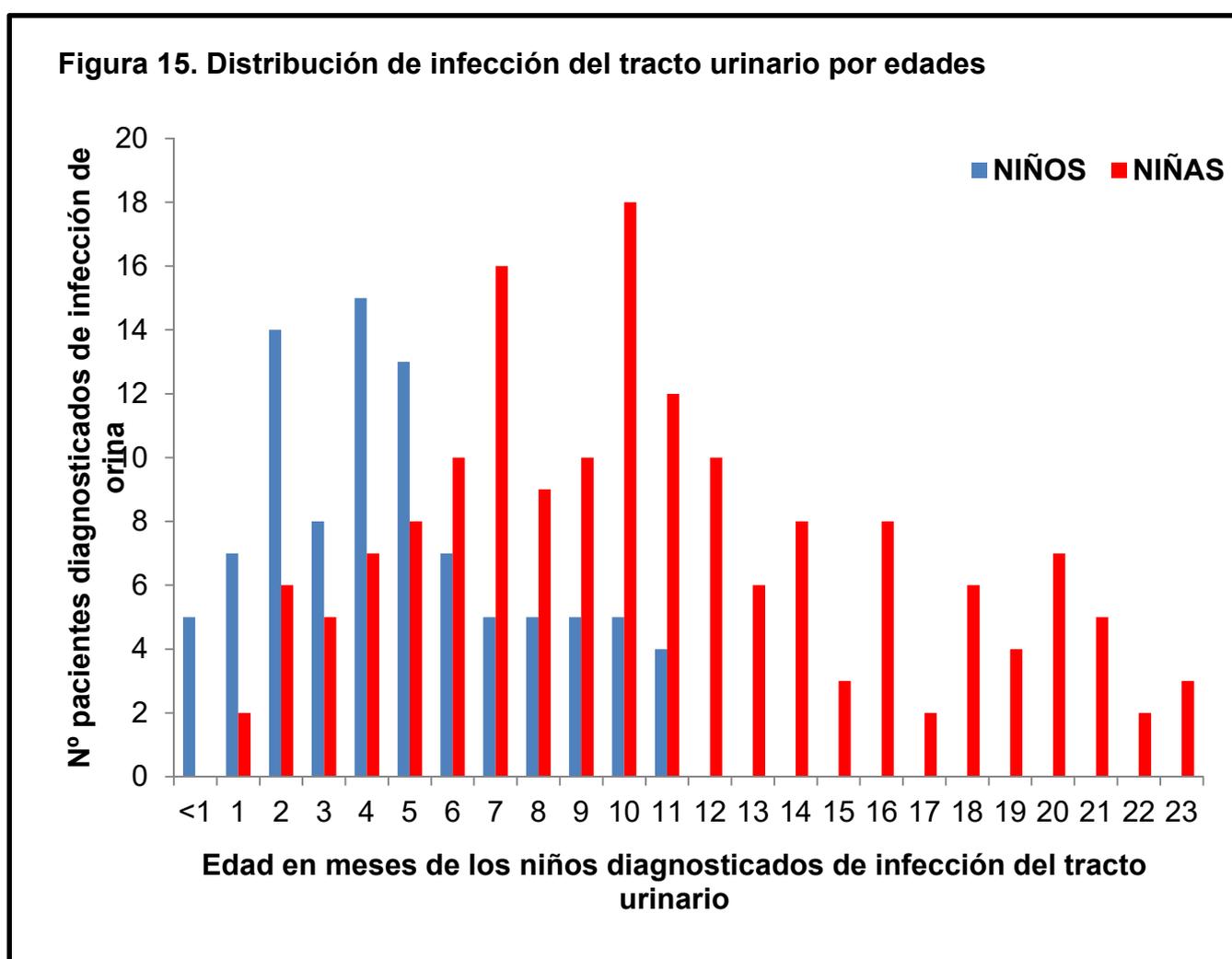
**Figura 14. Diagnóstico final de niñas < 24 meses y niños < 12 meses con FSF >39°C**



La prevalencia de ITU en niños < 1 año fue 15.79% (IC 95% 13.06-18.96) y 15.37% (IC 95% 13.35-17.65) en niñas < 2 años.

Si analizamos la cifra de prevalencia en lactantes previamente sanos es del 15.08% (IC 95% 13.42-16.90). La prevalencia de ITU en pacientes con nefropatía previa es del 33.3% (IC 95% 20.95-48.51).

A continuación se puede ver la distribución del número de episodios de ITU por edad en meses. (Figura 15)



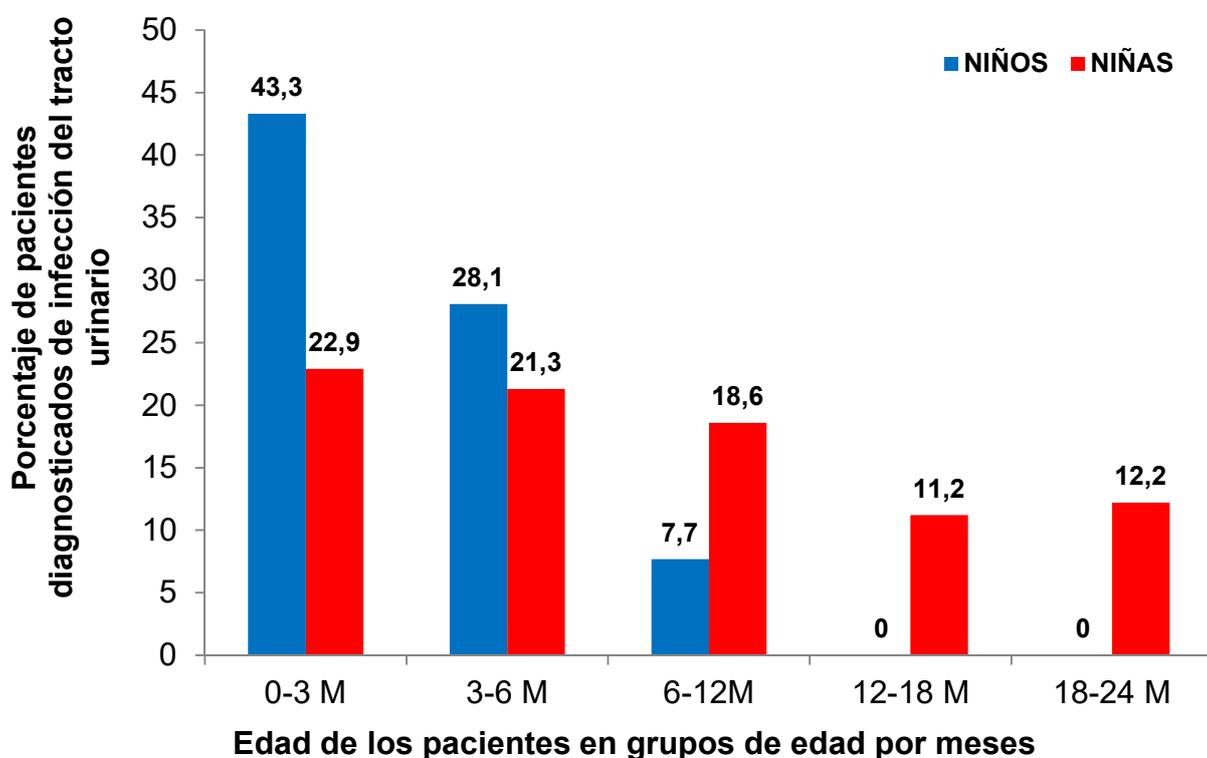
Al separar a los pacientes por grupos de edad y sexo se obtuvo la siguiente distribución del número y porcentaje de ITU. (Tabla 12 y Figura16)

**Tabla 12. Distribución de los pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario en relación con el sexo y grupos de edad.**

Edad	Niños		Niñas	
	N	ITU	N	ITU
<b>0-3 meses</b>	60	26 43.3% (31.5-55.9)	35	8 22.8% (11.8-39.2)
<b>3-6 meses</b>	128	36 28.1% (21-36.4)	94	20 21.2% (14.1-30.6)
<b>6-12 meses</b>	401	31 7.7% ( 5.4%-10.7)	404	75 18.5% (15-22.6)
<b>12-18 meses</b>	-	-	331	37 11.1% (8.1-15)
<b>18-24 meses</b>	-	-	222	27 12.1% (8.4-17.1)

Los datos se expresan como número absoluto(n) y porcentaje (%) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Figura 16. Prevalencia de infección del tracto urinario por grupo de edad y sexo**

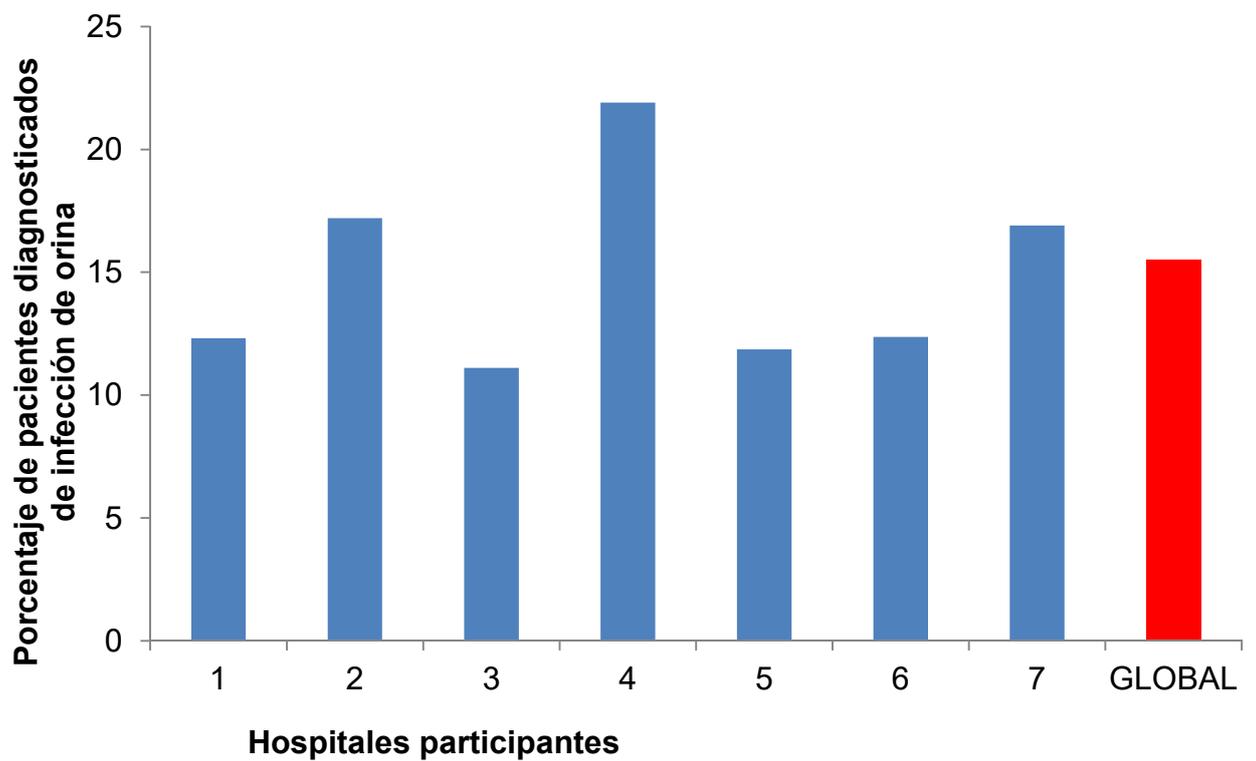


En cuanto a la prevalencia de ITU con relación al tiempo de evolución de fiebre, de los 924 pacientes que consultaron con fiebre de >24 horas de evolución, 162 (17.5%) fueron diagnosticados finalmente de ITU vs 98 (13%) de los 751 que consultaron con <24 horas ( $p < 0.01$ ). Esta diferencia fue más marcada en los lactantes >12 meses, en los cuales, 14 de 228 (6.14%) tuvieron ITU y consultaron con síntomas <24 horas de evolución vs 50 de 325 pacientes (15.38%) que lo hicieron con síntomas >24 horas de evolución.

Entre los menores de 12 meses, 112 pacientes de 599 (18.69%) tuvieron ITU y consultaron con síntomas de >24 horas de evolución vs 84 de 523 (16.06%) que lo hicieron con síntomas de < 24 horas de evolución.

En la figura 17 podemos ver los datos de prevalencia global de los hospitales participantes.

**Figura 17. Prevalencia global de infección del tracto urinario por hospitales.**



## **6. DISCUSIÓN**

En el presente estudio, la prevalencia de ITU en lactantes con FSF > 39°C, 15.5% es superior a la referida en la literatura, especialmente entre los niños < 6 meses y niñas < 12 meses. Se trata de un estudio multicéntrico, con una muestra suficiente de pacientes, por lo que estos resultados reflejan de forma fidedigna la epidemiología de la ITU en esta población, en nuestro entorno más próximo. Otros aspectos epidemiológicos estudiados, como las diferencias de prevalencia encontrada por sexo y por edades, clínica predominante, así como los gérmenes implicados, no difieren de lo referido previamente en otros estudios. En cuanto al diagnóstico y tratamiento, es llamativa la gran variabilidad entre los hospitales participantes en el estudio, con relación a la indicación de algunas pruebas, como el hemocultivo y la modalidad de tratamiento, ambulatorio u hospitalización.

## **6.1 Prevalencia**

Varios estudios clásicos han estudiado la prevalencia de ITU. En 1996, Hoberman et al<sup>162</sup> realizaron un estudio con una cohorte de 4253 lactantes con fiebre y encontraron una prevalencia del 5%. De forma similar, en un estudio de cohortes<sup>163</sup> de 1999 de 534 niños de 3 a 36 meses de edad con una temperatura de más de 39 °C y sin focalidad, la prevalencia de ITU se determinó en un 5%. En un estudio de cohortes de 1998 de 2411 niños, (niños y niñas de menos de 12 meses de edad y niñas de 12 a 24 meses de edad) observados en el SUP con una temperatura superior a 38.5 °C, Shaw et al<sup>68</sup> determinaron que la prevalencia de ITU era del 3.3%. Esta última estimación puede ser baja para la población general debido a que, el 84% de esos niños eran de raza negra. En un metanálisis<sup>72</sup> más reciente que analizaba 14 estudios, la prevalencia combinada de ITU fue del 7% (IC del 95%: 5.5%-8.4%) entre los lactantes febriles de 0 a 24 meses de edad, de ambos sexos, con o sin síntomas adicionales de ITU. Sin embargo, en el grupo de edad de 6 a 12 meses, la prevalencia fue del 5.4%. En el grupo de edad de 12 a 24 meses, la prevalencia fue del 4.5%. En conjunto, estas estimaciones son consistentes con una prevalencia combinada del 5% determinada en los estudios anteriores.

Todas ellas cifras inferiores a las encontradas en nuestra población de forma global.

Si analizamos por subgrupos de edad teniendo en cuenta el sexo, los niños < 6 meses y las niñas < 12 meses fueron en las que encontramos las cifras de prevalencia más elevadas, como ya se había descrito previamente.<sup>72</sup> Los valores encontrados en cada grupo de edad tanto en niños como en niñas fueron superiores a los referidos en la literatura. Los niños menores de 3 meses de edad, presentaron las tasas de ITU más altas comparando con todos los grupos de edad. Casi la mitad (43.3%) de los niños menores de 3 meses que consultaron en los SUP por FSF >39°C tenían una ITU. Esta estimación podría ser alta para la población general, ya que se trata de una muestra seleccionada.

Las niñas que consultaban por fiebre, tuvieron una tasa de prevalencia relativamente alta de ITU, especialmente durante el primer año de vida. Nuestros resultados son consistentes con datos de estudios epidemiológicos de ITU previos<sup>70-72</sup> que han mostrado una incidencia decreciente de ITU febril en las mujeres durante los 2 primeros años de vida.

El presente estudio muestra la prevalencia de ITU en un grupo de edad y sexo determinado que consultan por fiebre elevada en un SUP. Se trata de una muestra seleccionada entre aquellos lactantes que consultaron en los SUP con FSF > 39°C, lo que influye en los datos de prevalencia obtenidos, superiores a los descritos previamente, incluso cuando comparamos con estudios previos que incluyen a lactantes con ITU y fiebre.<sup>69,163</sup> La selección de los criterios de inclusión se realizó en base a aquellos utilizados en los SUP para buscar ITU en lactantes que consultan por FSF: niños menores de 12 meses y niñas >24 meses con FSF >39°C. Estos criterios están seleccionados en base a estudios previos que analizaban los factores de riesgo como el sexo, la edad o la FSF >39°C.<sup>9,72,90,160</sup> Los grupos de edad se seleccionaron en relación a los estudios<sup>18-23</sup> con lactantes con FSF que generalmente han utilizado estos límites de edad y han documentado que la prevalencia de ITU es alta en el grupo de edad de niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses. Con nuestros datos la presencia de ITU debe considerarse para cualquier niño

menor de 12 meses y/o niña menor de 24 meses que consulta por FSF. Por otra parte, las altas cifras de prevalencia de ITU encontradas en esta población, alertan sobre la conveniencia de descartar ITU en lactantes con FSF y temperatura por debajo de este valor.

Varios estudios dirigidos a determinar la prevalencia de ITU en el lactante con fiebre, han encontrado que la temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  incrementa el riesgo de presentar la enfermedad. Bachur et al<sup>77</sup> en 2001, estudiaron retrospectivamente una muestra de más de 11000 lactantes con FSF, en los que se había analizado la orina para descartar ITU. En este estudio, encontraron que la prevalencia de ITU en los lactantes con temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , era dos o tres veces superior a cualquier edad que en el resto de lactantes febriles. Zorc et al<sup>164</sup>, en un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en 2005, en una muestra de 1025 lactantes  $< 2$  meses de edad con FSF, hallaron que la presencia de temperatura  $> 39^{\circ}\text{C}$  era un factor riesgo independiente asociado a ITU, OR 2.5 (1.6 – 4.1). Gorelick, Shaw et al<sup>165,166</sup> validaron una regla de predicción de ITU en lactantes con fiebre en la que analizaron diferentes factores de riesgo descritos por separado. En niñas describieron 5 factores de riesgo: raza blanca, edad menor de 12 meses, temperatura  $> 39^{\circ}$ , tiempo de evolución al menos 48 horas y ausencia de focalidad. Esta regla de predicción, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 30%, permitiría considerar algunas niñas con fiebre en un grupo de baja probabilidad de ITU.

En el caso de los varones, el estado respecto a la circuncisión es el principal factor de riesgo de ITU, mayor cuanto más pequeño es el niño. En el estudio previamente comentado, realizado por Zorc et al,<sup>164</sup> los niños no circuncidados tuvieron una prevalencia de ITU diez veces superior a los circuncidados, dato idéntico al encontrado por Wiswell et al<sup>167-168</sup> en una cohorte de 3924 niños  $< 1$  año. En la misma línea, Shaw et al<sup>165,166</sup> encontraron que la prevalencia de ITU en lactantes varones con FSF, era 8 veces superior en el caso de no estar circuncidados. Aunque el dato no está registrado, nuestra población mayoritariamente no está circuncidada lo que puede explicar, en parte, las cifras elevadas de ITU superiores a la de estudios llevados a cabo en otros entornos sanitarios, donde es más frecuente la circuncisión.<sup>165-168</sup>

La probabilidad de ITU en un niño con fiebre puede ser estimada en base a los siguientes 4 factores de riesgo, raza no negra, temperatura de 39 °C, fiebre >24 horas de evolución y ausencia de focalidad.<sup>160</sup> Esto último podría explicar en gran parte, porqué el estudio realizados en nuestra población de lactantes con FSF < de 3 meses de edad, aportan prevalencias de ITU superiores a la de estudios llevados a cabo en otros entornos sanitarios.

El conocimiento de la prevalencia de la ITU entre los diferentes subgrupos de edad puede ayudar a los pediatras de urgencias en la práctica diaria a seleccionar a aquellos niños que consultan por FSF y que se beneficiarían de la realización de pruebas diagnósticas. Esta es la razón principal por la que se decidió iniciar el estudio, intentando delimitar el grupo de pacientes sobre los que actuaríamos en un SUP cuando consultan por FSF. Con los estudios de prevalencia previos,<sup>72</sup> se pensó en la probabilidad de disminuir el punto de corte de edad para la búsqueda de ITU en lactantes febriles. Las cifras encontradas en mayores de 12 meses, nos deberían replantear la estrategia de búsqueda de ITU en lactantes con fiebre elevada, integrando otras variables en el protocolo como el tiempo de evolución.

Utilizar las tasas de prevalencia como una estimación de la probabilidad previa de enfermedad, es el primer paso en la práctica basada en la evidencia. En niños con una probabilidad de enfermedad pretest muy baja, las pruebas diagnósticas de rutina no son necesarias. De hecho, en estos niños, un enfoque indiscriminado de las pruebas diagnósticas podría conducir a un aumento de la comorbilidad. En contraste con los niños con una alta probabilidad de enfermedad en lo que las pruebas diagnósticas de rutina serían apropiadas. En una encuesta realizada a pediatras, con respecto a las pruebas diagnósticas en neonatos con FSF, el riesgo basal fue importante para determinar las decisiones diagnósticas.<sup>169</sup> En este estudio, sólo el 10% de los clínicos indicaría un urocultivo si la probabilidad de ITU era de 1 %, Mientras que el 80-90% obtendría un urocultivo si la probabilidad de enfermedad era 3-5%, y todos lo harían si la probabilidad excedía el 5%. La diferencia de la probabilidad basal de ITU del 2% al 10% hace una diferencia para el médico que en ese momento está atendiendo a un paciente determinado. La prevalencia se definió como la proporción de niños con el trastorno objetivo

entre los pacientes sometidos a pruebas diagnósticas. Este tipo de prevalencia puntual, también conocida como probabilidad pretest, proporciona a los médicos una estimación del riesgo basal de la enfermedad.<sup>170</sup>

El conocimiento de la probabilidad basal de ITU según la edad y sexo, junto con la información obtenida en la historia clínica, puede ayudar al pediatra de urgencias a decidir si está indicada la obtención de una muestra de orina. La prevalencia de ITU entre las niñas con fiebre es más de dos veces superior a la de los niños (RR: 2.27). La tasa de los niños no circuncidados es de 4 a 20 veces mayor que la de los niños circuncidados, cuya tasa de infección urinaria es sólo del 0.2% al 0.4%.<sup>171</sup>

En resumen dos factores pueden explicar en mayor medida la alta prevalencia de ITU encontrada en nuestro estudio, el alto grado de temperatura empleado como punto de corte para descartar la enfermedad y el hecho de que nuestra población de niños es mayoritariamente no circuncidada.

Queda por esclarecer la prevalencia de ITU en el lactante con FSF mayor de 3 meses de edad en nuestra población, independientemente del grado de temperatura registrado. Como ya se ha comentado previamente en esta discusión, la prevalencia global de ITU en estudios con poblaciones similares a la muestra (no circuncidados) en el lactante < de 3 meses es de alrededor de un 15%,<sup>131</sup> pero en el niño mayor, los estudios realizados hasta la fecha han utilizado puntos de corte de temperatura diferentes y en poblaciones, en ocasiones no comparables. En realidad, el punto de corte escogido en el presente estudio, > 39°C, ha sido el clásicamente utilizado en el lactante febril con buen estado general, para poner en marcha estudios dirigidos, no sólo a descartar ITU, sino también otras IBPG ocultas, como bacteriemia o neumonía. A la vista de los resultados, parece claro que la IBPG más frecuente, la ITU debe ser buscada cuando la temperatura sea > 39°C, no sólo para realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad, sino también porque en su ausencia, podría ser necesario realizar pruebas diagnósticas en busca de otros diagnósticos. Si el objetivo fuera diagnosticar ITU en todo lactante con FSF, el sexo, el tiempo de evolución de fiebre, los antecedentes de ITU o problemas nefro-urológicos previos, tendrán un peso similar al grado de temperatura.

Muchos de estos pacientes, con síntomas menos alarmantes, no consultarán en un SUP y por otra parte, diagnosticar todas las ITU no sea un objetivo prioritario de estos centros.

## **6.2 Diagnóstico de infección del tracto urinario**

A lo largo de las últimas dos décadas, el enfoque del manejo diagnóstico-terapéutico de las ITU en los niños ha sido objeto de considerables reconsideraciones. Áreas como el análisis de orina, el método de recolección de orina, la definición de un cultivo positivo, la evaluación de imágenes después del diagnóstico de ITU en niños, los medicamentos para el tratamiento y el modo de administración son ejemplos de dicha actualización.

En el presente estudio se definió ITU como la presencia de alteración de la TRO y urocultivo positivo, en orina recogida por método fiable. Esta definición de ITU<sup>67,172</sup> es más restrictiva, comparada con la utilizada por otros autores en estudios previos de prevalencia de esta enfermedad,<sup>67-69</sup> donde el criterio único es la presencia de un cultivo de orina positivo. La recomendación más reciente de la AAP<sup>83</sup> sugiere que la piuria debe estar presente en el análisis de orina para realizar el diagnóstico de sospecha de ITU. La justificación de esta recomendación es prevenir que los niños cuyos cultivos de orina estén contaminados, como resultado de la mala técnica de recogida de la muestra, o niños con bacteriuria asintomática, sean diagnosticados de ITU y reciban tratamiento antibiótico de forma innecesaria.

En nuestra muestra 19 (1.1%) pacientes tuvieron un urocultivo positivo con una TRO negativa por método estéril, de los cuales, 9 tenían una orina previa recogida mediante BP con leucocituria. Estos pacientes recibieron el diagnóstico final de posible ITU y no fueron incluidos, por tanto, en las cifras de prevalencia global de ITU. Como ya se ha comentado inicialmente para confirmar el diagnóstico de ITU, en nuestro estudio era requisito imprescindible la presencia de un urocultivo positivo recogido por método estéril, y la presencia de leucocituria en la TRO practicada en la misma muestra de orina.

No obstante, en estos 19 pacientes, se presentó la duda diagnóstica de si realmente se trataba de ITU o eran bacteriurias asintomáticas. En el contexto

de un lactante con fiebre es difícil discernir entre estas dos entidades y el manejo del paciente a la llegada del urocultivo deberá ser individualizado dependiendo de la evolución del proceso. En nuestra serie, estos pacientes fueron diagnosticados de posible ITU. Casi la mitad de los pacientes (42%) fueron tratados con antibioterapia a la llegada del urocultivo, con buena evolución posterior. Más duda se plantea en aquellos niños con BP positiva, SU negativo y urocultivo positivo. Como se ha descrito previamente, en lactantes pequeños, con una menor reacción inflamatoria, y un vaciado vesical más rápido, que no permite la digestión de los nitratos por las bacterias, se ha considerado, clásicamente, que los análisis de leucoesterasa y nitritos en orina eran menos fiables<sup>84-86</sup>. Quizás esta situación pudiera haber influido en la negatividad de la segunda TRO recogida por SU con un urocultivo posterior positivo. Recientemente se ha visto que el rendimiento de estas pruebas es similar al encontrado en lactantes mayores,<sup>87</sup> al igual que ocurre en nuestra muestra, donde sólo uno de estos pacientes se trataba de un lactante menor de 3 meses.

### **6.2.1 Método de recogida de orina**

Los cultivos recogidos por BP son difíciles de interpretar,<sup>196</sup> con una tasa de falsos positivos inaceptablemente elevada, resultando únicamente útiles cuando el resultado del cultivo es negativo.<sup>172</sup> La sensibilidad de un cultivo de orina recogido por este método se ha considerado clásicamente del 100%, pero la especificidad se encuentra en un rango entre 14% y 84%.<sup>90</sup> La revisión actualizada de la literatura no muestra mejoría de la especificidad.<sup>173,174</sup> Un artículo,<sup>176</sup> sugiere que un nuevo tipo de BP puede resultar en una especificidad mejorada, pero ese estudio no fue controlado. Con una prevalencia de 5% y especificidad del 70%, el VPP de un resultado positivo de cultivo para la orina obtenido en una BP sería del 15%. Esto significa que, de todos los resultados positivos del cultivo de orina obtenida en una BP, el 85% sería resultados falsos positivos.<sup>90</sup> Los cultivos de orina recogidos a través de SU, en comparación con la PS, son casi tan sensibles y específicos, pero tienen mayores tasas de éxito y el proceso es menos doloroso,<sup>90</sup> por lo que fue el método elegido mayoritariamente para la recogida de urocultivo estéril en nuestro medio.

## 6.2.2 Tira reactiva de orina

Debido a que los resultados del urocultivo no están disponibles durante al menos 24 horas, es necesario que la técnica que se utilice en el análisis inicial tenga la sensibilidad y especificidad adecuadas. Una TRO con resultados negativos de reacción de nitrito y de esterasa leucocitaria es suficiente para descartar ITU, si el riesgo de pretest es moderado (~ 5%), por lo que no se consideró recogida de urocultivo en los pacientes que tenían una TRO negativa inicial en orina recogida mediante BP. La sensibilidad y especificidad de la TRO es adecuada para realizar el despistaje inicial de ITU en un lactante,<sup>82,83,93,94</sup> tal y como queda reflejado en el presente estudio. La TRO no debe sustituir al urocultivo para documentar la presencia de ITU, sino que debe ser utilizada en conjunto con el resultado del urocultivo recogido por método estéril. Aunque el diagnóstico de ITU es más preciso con una combinación del resultado del urocultivo y análisis de orina,<sup>77,78,80</sup> el alto rendimiento de la TRO en orina obtenida mediante SU, para predecir el resultado del cultivo de orina, convierten este test en una herramienta fiable para la toma de decisiones iniciales en el SUP sobre el manejo de lactantes febriles y sospecha de ITU, hasta que se reciba el resultado del urocultivo.

A pesar de esto, algunos autores<sup>177</sup> sugieren, que la identificación de marcadores de cabecera que sean más precisos que la piuria, podría ayudar a mejorar los resultados de las pruebas complementarias realizadas al paciente en su recepción inicial.

Como se ha comentado previamente, aunque algunos de los niños de nuestra muestra con urocultivo positivo y TRO negativa podrían tener bacteriuria asintomática, la prevalencia<sup>178</sup> de esta entidad es demasiado baja, ~ 1% para explicar por qué algunos niños con urocultivo positivo no tienen piuria. Se debe tener en cuenta que, la piuria determinada por un análisis de orina estándar puede no estar necesariamente presente en el análisis de orina inicial, incluso en aquellos lactantes febriles con una PNA documentada en la exploración nuclear posterior<sup>174,179</sup> o en aquellos con orina recogida por PS.<sup>179</sup> Aproximadamente el 10% de los niños con un cultivo de orina positivo y síntomas de una ITU carecen de piuria en el análisis de orina y este hecho

podría provocar un retraso en el tratamiento antimicrobiano. En nuestra serie los 19 pacientes con TRO negativa y urocultivo positivo, fueron reevaluados tras la llegada del cultivo positivo y se consideró antibioterapia, tras la recepción del resultados, en el 42%.

Aunque las causas para ausencia de piuria en algunos pacientes se han descrito en la literatura, no se han evaluado sistemáticamente.<sup>177,180</sup> La edad es una de las causas asociada clásicamente a la ausencia de piuria. En lactantes pequeños se han considerado menos fiables estos test,<sup>84-86</sup> en relación a su menor respuesta inflamatoria. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan la recogida de una muestra de orina mediante técnica estéril en todo lactante pequeño febril para realizar cultivo.<sup>83,103</sup> Estudios recientes han demostrado que su fiabilidad es similar a la ya encontrada en lactantes mayores.<sup>87</sup> Por otra parte, en un estudio realizado en nuestro entorno,<sup>175</sup> los lactantes con FSF < 3 meses con TRO negativa y urocultivo positivo, presentaron grandes similitudes clínicas y analíticas con los diagnosticados finalmente de FSF. Futuros estudios deberán establecer si el escaso porcentaje de falsos negativos de la TRO, inferior al 5%, hace realmente necesario el SU o la PS a todos estos pacientes, o el manejo puede asemejarse más al de los lactantes más mayores, en el que tan sólo se realizan estas técnicas en aquellos en los que la muestra recogida por método no estéril presenta alteraciones en la tira de orina.<sup>87</sup> En nuestro estudio un paciente menor de 3 meses con TRO negativa por SU posteriormente tuvo un urocultivo positivo (5.2%).

*Escherichia coli* (84,21%) siguió siendo el germen más frecuente recogido en el urocultivo de estos pacientes con ausencia de piuria en el análisis de orina inicial. Estos resultados contradicen un estudio reciente<sup>177</sup> que sugiere que la piuria puede no estar siempre presente en niños con ITU, especialmente aquellos causados por especies de *Enterococcus*, *Klebsiella* o *Pseudomonas aeruginosa*.

### **6.2.3 Tinción de Gram en orina**

La sensibilidad y especificidad de la tinción de GRAM realizada en nuestra muestra de pacientes es similar a la descrita en la literatura.<sup>181</sup> El rendimiento del Gram de orina está bien demostrado y es de ayuda no sólo en

el diagnóstico de ITU en el lactante con fiebre, sino además en la elección del tratamiento empírico una vez que se ha establecido el diagnóstico de sospecha de ITU. A pesar de estas consideraciones, esta prueba no es utilizada de forma homogénea por los diferentes SUP incluidos en el estudio, ni dentro de los pacientes atendidos en un mismo SUP. Una de las razones puede ser que, aunque es una prueba con alta sensibilidad y especificidad, la presencia de equipo y personal adecuados que se requieren para la realización de esta prueba no está disponible en todos los centros ni en todos los horarios en un mismo centro.

#### **6.2.4 Urocultivo**

Existe controversia en la literatura con respecto a la definición de un resultado positivo de la orina, existiendo factores como el método de recogida de orina que pueden hacer que varíe. La cantidad de crecimiento considerada positiva varía de  $10^3$  a  $10^5$  UFC / ml. Hoberman et al <sup>162,177</sup> consideraron el punto de corte  $\geq 50\ 000$  UFC / mL en comparación con niveles de crecimiento menores,<sup>182</sup> tras analizar diferentes puntos de corte de crecimientos de bacterias en el urocultivo en relación a la cantidad de piuria observada a esos niveles. De esta forma intentaron diferenciar la ITU confirmada frente a la bacteriuria. No obstante, algunos autores proponen un punto de corte menor, 10.000 UFC/ml, como el utilizado en nuestro estudio. Es probable que algunas verdaderas ITU no sean identificadas con puntos de corte mayores<sup>83,101,102</sup> dependiendo del método de recogida de orina o en otras situaciones, ya descritas, que puedan hacer que la orina permanezca menor tiempo en la vejiga. Ningún punto de corte absoluto puede predecir perfectamente la presencia o ausencia de ITU y en ocasiones el resultado del urocultivo debe ser interpretado en el contexto, según los hallazgos clínicos y el patógeno encontrado.

#### **6.2.5 Infección del tracto urinario y bacteriemia**

A la hora de interpretar la tasa de hemocultivos positivos, debe ser tomada en cuenta la falta de homogeneidad a la hora de extraer un hemocultivo, con gran variabilidad entre centros. La prevalencia global de bacteriemia (3%)

en los lactantes estudiados con FSF e ITU es similar a otros estudio.<sup>131,151</sup> La baja prevalencia de bacteriemia asociada a ITU (8, 3%), podría hacer cuestionar la necesidad de obtener hemocultivos de rutina en lactantes con FSF y leucocituria.

La ausencia de indicaciones específicas para la extracción de hemocultivos en niños con FSF y leucocituria puede influir en la variabilidad observada en la extracción de hemocultivo. Esta falta de indicaciones para la extracción de hemocultivo no ocurre en los lactantes menores de 3 meses. En este grupo de edad, está indicada de rutina la extracción de un hemocultivo cuando consultan por FSF, independientemente del punto de corte de temperatura y de hecho, en nuestro estudio, los menores de 3 meses son el único grupo de edad en el que se realizó, de forma prácticamente sistemática esta prueba. La posibilidad de que los lactantes en este grupo de edad puedan desarrollar una infección metastásica o una sepsis secundaria a la bacteriemia, es la razón por la que algunos autores<sup>131</sup> recomiendan recoger un hemocultivo en lactantes menores de 3 meses con FSF y leucocituria. En nuestro estudio, la tasa de bacteriemia en esta población fue casi el doble de la global (5.8%), similar a cifras reportadas recientemente.<sup>131</sup> Estudios publicados anteriormente, mostraron tasas de bacteriemia en lactantes pequeños con ITU, incluso mayores. Bachur y Caputo<sup>139</sup> reportaron una incidencia de 21% para lactantes menores de 1 mes, 13% para lactantes de 1 a 2 meses y 4% para lactantes de 2 a 3 meses.

#### **6.2.6 Tratamiento de la infección del tracto urinario**

No sólo ha habido cambios en el manejo diagnóstico de ITU en los lactantes con fiebre que acuden a un SUP. Uno de los grandes cambios en el manejo de estos pacientes es el manejo ambulatorio de la gran mayoría de pacientes con ITU, una vez que se ha establecido el diagnóstico de sospecha. Esto es posible ante la eficacia demostrada de la administración de tratamiento antibiótico inicial oral en domicilio de estos pacientes, frente al tratamiento parenteral clásico que requería hospitalización. Por otra parte, existe una tendencia a disminuir significativamente el tratamiento parenteral en la ITU a cualquier edad. Este cambio está basado en varios estudios que mostraron

igual eficacia de la terapia oral frente a la parenteral para niños con ITU febril<sup>150-152</sup>. La última revisión Cochrane concluyó que los niños con PNA pueden ser tratados eficazmente con antibióticos administrados por vía oral<sup>153</sup>. Sin embargo, dados los datos disponibles, los autores de la revisión no pudieron realizar análisis de subgrupos por edad sobre todo del grupo menor de 3 meses. Estos cambios se han implantado en nuestro medio de forma progresiva, con una tasa elevada de tratamiento ambulatorio de lactantes febriles con ITU, sobre todo en aquellos lactantes mayores de 3 meses, con BEG y previamente sanos. A pesar de estas cifras globales altas de tratamiento ambulatorio de los lactantes con sospecha de ITU febril, como veremos a continuación, existe gran variabilidad en el manejo del lactante con ITU febril dependiente del SUP donde sea atendido el paciente.

### **6.3 Variabilidad**

Aunque no entraba dentro de los objetivos del estudio, se detectó gran variabilidad en el manejo de los lactantes con FSF que consultaron en los SUP. Aunque no se cuestiona que debemos mantener un alto índice de sospecha de ITU, durante el manejo diagnóstico de un lactante con FSF, y a pesar de la existencia de protocolos y guías clínicas existentes para el manejo del lactante con fiebre<sup>21,23,35,155,156</sup> así como para el diagnóstico de ITU<sup>66,90,76,103,157</sup>, existe una gran variabilidad en el manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con ITU en los SUP. En un alto porcentaje, la indicación de pruebas y hospitalización, descritas previamente, no se ajustan a las recomendaciones establecidas en las guías de manejo de la enfermedad según diferentes sociedades (AAP, AEP, SEUP,...).

Desde el estudio clásico de 1938 de Alison Glover<sup>183</sup> que muestra las diferencias locales en las tasas de realización de amigdalectomía entre escolares británicos, numerosos estudios sobre los servicios sanitarios han documentado una amplia variabilidad en la atención sanitaria en diferentes lugares del mundo.<sup>184</sup> El conocimiento de esta variabilidad práctica es importante, necesario y plantea importantes cuestiones relativas a la eficiencia y eficacia de la asistencia sanitaria. Específicamente en los SUP, existe

variación en la realización de pruebas y tasa de ingreso para las diferentes condiciones clínicas.<sup>185</sup> Probablemente esto es multifactorial y está vinculado a los pacientes, SUP, hospitales, situación geográfica y por último con el pediatra de urgencias. La evaluación de la calidad de la atención médica proporcionada a los pacientes es una prioridad para el médico en general, y en particular para el pediatra de urgencias.<sup>186</sup> La investigación ha revelado que la medición de la actividad realizada mejora los resultados de la asistencia sanitaria.<sup>187</sup> Para su medición y seguimiento se han desarrollado indicadores de calidad en el ámbito sanitario, incluyendo aquellos relacionados con los servicios de urgencias.<sup>188,189</sup> Otros estudios muestran también que la monitorización de la calidad asistencial mediante indicadores de calidad y la aplicación de intervenciones para mejorarla, conllevan un mejor resultado y, por tanto, un aumento de la calidad en la atención en los servicios de urgencias.<sup>190</sup> Sin embargo, a pesar de que los niños son usuarios frecuentes de los SUP, la investigación sobre los indicadores específicos de la población pediátrica es poco frecuente.<sup>187</sup> De manera similar, los estándares de calidad que forman parte de la práctica pediátrica de urgencias no han sido desarrollados o validados sistemáticamente. Estos estándares de calidad específicos para la pediatría de urgencias han sido identificadas como una prioridad de investigación.<sup>191,192</sup> La evidencia<sup>193,194</sup> indica que existe una variabilidad en la práctica médica importante así como en la falta de adhesión a las guías clínicas existentes para los pacientes pediátricos, tal y como hemos descrito en nuestra población de estudio. Esta variabilidad no permite el manejo óptimo y homogéneo de los niños que consultan en los SUP.<sup>195</sup>

El desarrollo de estos estándares calidad internacionalmente aceptados proveería a los pediatras de urgencias de herramientas para mejorar la calidad y la uniformidad del manejo de las diferentes patologías, más específicamente de los lactantes con ITU febril que acuden a los diferentes SUP<sup>196</sup>.

Un ejemplo de la variabilidad encontrada es la realización de tinción de Gram en las muestras recogidas. A pesar de que la presencia de gérmenes en la tinción de Gram, orienta al diagnóstico de sospecha de ITU y al tratamiento de ésta hasta la recepción del urocultivo<sup>76-78</sup>, esta prueba no es realizada en

todos los centros, existiendo una gran variabilidad en su utilización, tanto dentro de cada SUP como entre los diferentes SUP participantes en el estudio.

La misma situación encontramos con la realización de pruebas complementarias en sangre, como el hemograma, los reactantes de fase aguda y las pruebas de función renal o la variabilidad descrita previamente en la obtención del hemocultivo. A pesar de las recomendaciones de realizar analítica en sangre a aquellos lactantes con ITU febril en los que haya sospecha de PNA y en todos los menores de tres meses aunque no presenten fiebre, estas pruebas no se realizan de forma sistemática, con excepción del grupo de edad de lactantes menores de 3 meses, en el que existen indicaciones precisas de manejo cuando consultan con FSF.<sup>151</sup>

A pesar de la evidencia disponible en la literatura, también existe gran variabilidad, no sólo en el manejo diagnóstico de estos pacientes en los SUP sino también a la hora de decidir el destino final de los lactantes diagnosticados de ITU una vez que son atendidos por los pediatras de urgencias. Esta variabilidad se mantiene no solo al analizar todos los pacientes diagnosticados de ITU febril, sino también en aquellos pacientes con criterios establecidos de tratamiento ambulatorio según las recomendaciones de las guías clínicas.

No obstante, la detección de esta variabilidad encontrada en la atención al paciente pediátrico entre los diferentes SUP, es una oportunidad de mejora para las sociedades científicas. Futuros estudios, dentro de los diferentes Grupos de trabajo implicados de las Sociedades científicas pediátricas, podrían desarrollar estándares de calidad para las principales patologías atendidas por los pediatras de urgencias. Estos estándares podrían ayudar a lograr homogeneidad de manejo diagnóstico-terapéutico entre los diferentes SUP.

## **7. LIMITACIONES**

Nuestro estudio presenta varias limitaciones:

La muestra de alguno de los grupos estuvo muy ajustada, sobre todo en el caso de los varones, donde no se consiguió el tamaño de la muestra estimado inicialmente. No obstante se reclutó al 85% de los varones estimados, por lo que creemos que los resultados podrían ser suficientemente representativos de la población general.

No se incluyeron en el estudio, todos los lactantes con FSF > 39°C que consultaron en los hospitales participantes, ya que únicamente se exigió incluir al menos el 80%. Este hecho podría haber condicionado, en el caso de seleccionar pacientes con mayor probabilidad de ITU, unos resultados de mayor prevalencia de la enfermedad. De hecho, la diferente prevalencia de ITU entre hospitales apuntaría en este sentido. Sin embargo creemos que el proceso de selección de pacientes fue riguroso y que los datos de mayor prevalencia encontrados en nuestro estudio, pueden ser justificados por otros factores ya expuestos en la discusión.

El diagnóstico de FSF aunque definido, es subjetivo y por tanto sujeto a variabilidad entre los diferentes SUP participantes. Esto podría limitar la aplicabilidad de nuestros resultados a otros ámbitos sanitarios, con diferentes criterios diagnósticos. Sin embargo, las tasas de prevalencia en los diferentes centros fueron superponibles y cercanas a la tasa global encontrada, lo que hace a nuestros resultados más exportables.

En nuestro estudio excluimos del diagnóstico de ITU a los niños con urocultivo positivo, pero con TRO negativa. En la mayoría de los estudios previos de prevalencia de ITU, estos pacientes fueron incluidos en este diagnóstico, por lo que nuestros resultados podrían aportar cifras de prevalencia inferiores a las descritas previamente, Sin embargo, a pesar de utilizar un criterio diagnóstico más restrictivo, la prevalencia de ITU hallada en nuestro estudio es equiparable e incluso superior a la referida en estudios previos, probablemente debida, como se ha discutido previamente, a las características particulares de la población estudiada. Además, creemos que el criterio diagnóstico utilizado, identifica mejor a los pacientes con una ITU verdadera, como reflejan las guías más actuales.

Algunos lactantes con leucocituria en la TRO practicada en orina recogida mediante BP, pero con TRO negativa en la siguiente muestra tomada mediante SU, tuvieron finalmente un urocultivo positivo y podrían tratarse de ITU verdaderas. Aunque fuera así, se trata de un número muy escaso, por lo que apenas modificaría la cifra de prevalencia e ITU reportada. Sin embargo, desde el punto de vista de manejo, estos pacientes deberían ser abordados de forma individualizada.

El punto corte de temperatura utilizado,  $> 39^{\circ}\text{C}$  condiciona que nuestros resultados de prevalencia de ITU no sean representativos de la prevalencia global de ITU en el lactante con FSF. Sin embargo, creemos que en el ámbito de los SUP, son estos pacientes en los que se deben centrar los esfuerzos para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

La variabilidad existente entre los diferentes centros no permite obtener conclusiones sobre el manejo de los lactantes con FSF e ITU en los diferentes SUP. Esta variabilidad encontrada creemos que no afecta al objetivo inicial del estudio, que era conocer la prevalencia de ITU entre los lactantes que consultaban en los SUP por FSF.

## **8. CONCLUSIONES**

La prevalencia de ITU en lactantes con FSF > 39°C es superior a la referida en la literatura, especialmente entre los niños < 6 meses y niñas < 12 meses. Teniendo en cuenta estos resultados, está justificado el despistaje de ITU en los lactantes con FSF con T<sup>a</sup> >39°C. Las altas cifras de prevalencia de ITU encontradas en esta población, alertan sobre la conveniencia de descartar ITU en lactantes con FSF y temperatura por debajo de este valor.

Globalmente, la prevalencia de ITU en lactantes < 1 año con FSF es mayor en niñas. Sin embargo, la prevalencia de ITU en el lactante varón < 3 meses con FSF dobla a la registrada en mujeres de su misma edad.

Existe un grupo de lactantes con FSF > 39°C con urocultivo positivo y TRO negativa. Su inclusión en el diagnóstico de ITU podría incrementar las tasas de prevalencia de la enfermedad. Esto no modificaría la estrategia diagnóstica global de despistaje de ITU en el lactante febril, pero hace preciso establecer un manejo individualizado de estos pacientes, entre los que pueden estar incluidos niños con ITU verdadera, con bacteriuria asintomática o simplemente niños con un urocultivo contaminado.

El rendimiento de la TRO de orina obtenida mediante SU en el lactante con FSF > 39°C, para establecer la sospecha diagnóstica de ITU y predecir un urocultivo positivo es muy elevado. La presencia de leucocituria o nitrituria aisladas son ambas, altamente específicas para predecir un urocultivo positivo. La presencia de leucocituria y sobre todo la combinación de leucocituria más nitrituria, incrementan de forma notable la sensibilidad de la TRO.

El rendimiento de la TRO de orina obtenida mediante SU, en el lactante con FSF > 39°C, para establecer la sospecha diagnóstica de ITU y predecir un urocultivo positivo, es independiente de la edad y sexo del paciente.

En un porcentaje importante de lactantes con FSF > 39°C con TRO alterada en orina recogida mediante BP, no se confirman los hallazgos patológicos en una muestra consecutiva, obtenida mediante SU. Para evitar falsos positivos en

el diagnóstico de ITU, es preciso que la TRO y el cultivo de orina sean realizados en una muestra de orina recogida mediante un método fiable, como el SU.

En el lactante con ITU febril, es la *Escherichia Coli* el germen implicado en más del 90% de los casos. Prácticamente el 100% de estos gérmenes son sensibles a cefalosporinas de segunda y tercera generación y más del 80% a la combinación amoxicilina + clavulánico, lo que convierte a estos antibióticos en una buena opción de tratamiento empírico inicial.

La tasa de bacteriemia encontrada en lactantes < 3 meses con ITU febril, es similar a la referida en estudios previos y por tanto superior a la encontrada en niños de mayor edad. Este hecho justifica, la obtención de hemocultivo y un manejo más conservador en esta población.

El alto porcentaje de pacientes > 2 meses manejados ambulatoriamente y la baja tasa de reconsulta con ingreso observada en ellos, convierten a esta modalidad de tratamiento de la ITU febril, en una opción aparentemente eficaz y segura.

Existe una gran variabilidad en el manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con ITU en los SUP. En un alto porcentaje, la indicación de pruebas y hospitalización no se ajustan a las recomendaciones establecidas en las guías de manejo de la enfermedad. Este hecho debe hacer reflexionar sobre las barreras existentes para la aplicación en los SUP de la evidencia existente sobre el diagnóstico y tratamiento de la ITU y diseñar estrategias.

## **9. RESUMEN**

## **TÍTULO:**

### **PREVALENCIA DE INFECCIÓN DE ORINA EN LACTANTES CON FIEBRE SIN FOCALIDAD: ¿SON ADECUADOS LOS CORTES DE EDAD UTILIZADOS EN EL DESPISTAJE DE LA INFECCIÓN DE ORINA FEBRIL?**

#### **INTRODUCCIÓN**

Se define infección del tracto urinario (ITU) como la existencia de signos o síntomas asociados al hallazgo de un número significativo de bacterias en el tracto urinario. El diagnóstico definitivo de ITU se basa en la existencia de un cultivo de orina positivo, más la presencia de alteración en la tira reactiva de orina (TRO).

El principal objetivo en el proceso de diagnóstico y tratamiento del lactante con fiebre sin focalidad (FSF), es detectar la posibilidad de una infección bacteriana potencialmente grave (IBPG) subyacente, aun sabiendo que en la mayoría de los casos, la fiebre es debida a infecciones víricas benignas y autolimitadas que no requieren tratamiento.

La ITU es la IBPG más prevalente en lactantes con FSF y por este motivo, la realización de pruebas para la detección de esta enfermedad, aparece en todas las guías y protocolos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

#### **JUSTIFICACIÓN**

El principal objetivo en el abordaje del lactante con FSF es identificar aquellos que tienen una IBPG subyacente, aun sabiendo que en la mayoría de los casos, los síntomas son debidos a infecciones víricas benignas y autolimitadas que no requieren tratamiento

La ITU es un problema de salud de primer orden porque causa morbilidad aguda y puede dar lugar a problemas de salud a largo plazo, incluyendo hipertensión y función renal reducida, ambas secundarias a insuficiencia renal durante el episodio agudo. El diagnóstico preciso es extremadamente importante por dos razones: para permitir la identificación, tratamiento y

evaluación de los niños que están en riesgo de daño renal y por otra parte evitar el tratamiento y seguimiento innecesarios de niños que no están en situación de riesgo.

.Los lactantes con una ITU requieren una atención especial, debido a que el riesgo de daño renal secundario a esta enfermedad es mayor en este grupo de edad y porque el diagnóstico se presenta con frecuencia como un reto. Los signos y síntomas de la ITU en los lactantes son a menudo inespecíficos y además existen dificultades para obtener muestras de orina válidas, sin utilizar métodos invasivos. Tradicionalmente se ha considerado que el riesgo de desarrollar daño renal tras una ITU es mayor en los niños menores de 24 meses y, en aquellos con un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, si bien esto último está hoy en día en entredicho. Por todo ello, debemos mantener un alto índice de sospecha de esta patología, en el manejo de un lactante con FSF.

En los últimos años se han propuesto varios cambios para introducir mejoras en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de la ITU en el lactante con FSF. Por otra parte, se han sugerido diferentes reglas clínicas para identificar a aquellos lactantes con FSF, con más riesgo de presentar una ITU, basándose en estudios de prevalencia. Sin embargo, todavía existe controversia entre las diferentes guías clínicas, para unificar los criterios sobre en qué lactantes con FSF estaría indicado buscar una ITU, más concretamente cuando la consulta se realiza en un Servicio de Urgencias de Pediatría (SUP).

Numerosos estudios han documentado que la prevalencia de ITU en lactantes es alta (~ 5%). Sin embargo, no todos los lactantes menores de 24 meses que consultan por FSF tienen el mismo riesgo de presentar una ITU, existiendo diferencias en cuanto al sexo y a la edad. La prevalencia global de la ITU en las niñas con FSF menores de 2 años de edad es más del doble que en los varones (riesgo relativo [RR] 2.27). Tampoco la prevalencia de la enfermedad es la misma en los diferentes subgrupos de edad, ni con diferentes puntos de corte de temperatura, como ya hemos comentado previamente. Existe controversia, incluso entre diferentes sociedades científicas, sobre qué punto de corte de temperatura debe ser utilizado, para descartar de manera

sistemática ITU en un lactante con FSF. Así la Academia Americana de Pediatría sitúa este punto de corte en 38°C y en los Protocolos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) se considera  $\geq 39^\circ\text{C}$ . Aunque en un meta-análisis recientemente publicado, se ha estimado que la mayor prevalencia de infección de orina se encuentra en niños varones < 3 meses no circuncidados y niñas < 12 meses, las guías de manejo de la ITU, incluidas las avaladas por la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría y AEP, siguen manteniendo los puntos de corte de edad clásicos, para descartar ITU en un lactante febril.

Sin embargo, no existen estudios recientes sobre la prevalencia de ITU que avalen estos puntos de corte de edad y temperatura, en la estrategia diagnóstica del lactante con FSF. Por este motivo, conocer la epidemiología actual de esta patología en nuestro entorno, puede ayudar a definir mejor el grupo de lactantes con FSF con un riesgo mayor de presentar ITU y por lo tanto en los que sería recomendable descartar esta enfermedad.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

**Objetivo principal:** Determinar la prevalencia de ITU en los niños menores de 12 meses y niñas menores de 24 meses con FSF  $> 39^\circ\text{C}$ , atendidos en los SUP.

**Objetivo secundario:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de las ITU en niñas menores de 24 meses y niños menores de 12 meses, con FSF  $> 39^\circ\text{C}$ , atendidos en los SUP.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio prospectivo, multicéntrico, descriptivo, en el que participaron 7 hospitales desde el 1 octubre 2013 al 30 septiembre 2014. Se incluyeron a los niños <12 meses y niñas <24 meses atendidos en un SUP con diagnóstico de FSF  $> 39^\circ\text{C}$ , a los que se practicó TRO para descartar ITU. Se registraron variables epidemiológicas, resultados de los test practicados, diagnóstico de salida y definitivo y su evolución posterior.

### **Criterios inclusión del objetivo principal**

- Niños menores de 12 meses con FSF  $>39^{\circ}\text{C}$  a lo que se realiza TRO en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.
- Niñas menores de 24 meses con FSF  $>39^{\circ}\text{C}$  a los que se realiza TRO en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.

### **Criterios inclusión del objetivo secundario**

- Pacientes diagnosticados de ITU en un SUP, cuyos padres / cuidadores aceptan con el consentimiento informado la inclusión del paciente en el estudio.

### **Criterios exclusión**

- Pacientes remitidos por su pediatra con sospecha de ITU, por presentar fiebre y leucocituria.
- Pacientes tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la recogida de orina.
- Pacientes cuyos padres / cuidadores se niegan a la inclusión del paciente en el estudio.

A los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó, TRO recogida, dependiendo de la edad y la política de cada hospital, por bolsa perineal (BP), micción espontánea, sondaje uretral (SU) y/o punción suprapúbica (PS), Sólo se recogió urocultivo y practicó Gram de orina (no imprescindible), en aquellos pacientes en los que la muestra de orina fue recogida mediante SU, micción espontánea y/o PS. Se descartó ITU en aquellos pacientes con TRO negativa en muestra recogida mediante BP. Dependiendo de la situación clínica, se consideró la práctica de estudios analíticos en sangre hemograma, bioquímica con iones, urea y creatinina, procalcitonina, proteína C-reactiva y hemocultivo (no imprescindible).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron en los SUP participantes 239.881 episodios. Un total de 8.987 correspondieron a niños < 12 meses y niñas < 24 meses que consultaron por fiebre, de los cuales 1917 tenían FSF y una temperatura >39°C. Finalmente 1675 cumplieron criterios de inclusión, excluyéndose 23 pacientes por no ajustarse al protocolo, 7 cuyos padres rechazaron participar en el estudio, 30 por haber recibido antibioterapia en las 72 horas previas y 182 porque fueron remitidos por su pediatra por presentar leucocituria y por tanto probable focalidad del cuadro febril.

De los 1675 pacientes incluidos en el estudio, 301 (17.97%, IC 95% 16.20-19.98) fueron diagnosticados inicialmente de ITU. Se confirmó el diagnóstico en 260 (15.52%, IC 95% 13.87-17.34).

Al separar a los pacientes por grupos de edad y sexo se obtuvo la siguiente distribución que se pueden ver en la siguiente tabla:

**Tabla 12. Distribución de los pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario en relación con el sexo y grupos de edad.**

Edad	Niños		Niñas	
	N	ITU	N	ITU
<b>0-3 meses</b>	60	26 43.3% (31.5-55.9)	35	8 22.8% (11.8-39.2)
<b>3-6 meses</b>	128	36 28.1% (21-36.4)	94	20 21.2% (14.1-30.6)
<b>6-12 meses</b>	401	31 7.7% ( 5.4%-10.7)	404	75 18.5% (15-22.6)
<b>12-18 meses</b>	-	-	331	37 11.1% (8.1-15)
<b>18-24 meses</b>	-	-	222	27 12.1% (8.4-17.1)

Los datos se expresan como número absoluto(n) y porcentaje (%) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

## **CONCLUSIONES**

En el presente estudio, la prevalencia de ITU en lactantes con FSF > 39°C, 15.5% es superior a la referida en la literatura, especialmente entre los niños < 6 meses y niñas < 12 meses. Se trata de un estudio multicéntrico, con una muestra suficiente de pacientes, por lo que estos resultados reflejan de forma fidedigna la epidemiología de la ITU en esta población, en nuestro entorno más próximo. Otros aspectos epidemiológicos estudiados, como las diferencias de prevalencia encontrada por sexo y por edades, clínica predominante, rendimiento de las pruebas diagnósticas, así como los gérmenes implicados, no difieren de lo referido previamente en otros estudios.

## **10.BIBLIOGRAFÍA**

1. Domenech E, Fraga M. Introducción a la Pediatría. En: Moro M, Málaga S, Madero L editores. Cruz. Tratado de Pediatría. 11ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2014. p.1-52
2. Piedrola Gil. Medicina preventiva y salud pública. 12ª ed. Madrid: Masson. 2015.
3. Madigan MT. Biología de los microorganismos. 10ª ed. Barcelona. Pearson Educación; 2003.
4. Pou Fernández J., Benito Fernández J. Pediatría de urgencias: una nueva especialidad. An Pediatr (Barc). 2002; 56: 2-4.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatrics Emergency Medicine and American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee. Care of children in the emergency department: Guidelines for preparedness. Pediatrics. 2001; 107: 770-781.
6. Du Bois EF. Fever and the regulation of body temperature. Springfield, Illinois: C.C. Thomas; 1948.
7. Hull D. Fever- the fire of life. Arch Dis Child. 1989;64 (12):1741-7.
8. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. Relation of serum levels of C-reactive protein to anthropometric measurements; a sistematic review of studies in South America. Nutr Hos. 2012; 27(4):971-7.
9. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med. 1993; 22 (7):1198-210.

10. Benito J. Grupo de trabajo de codificación diagnóstica de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2000; 53: 261-272.
11. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53 (2):167–94.
12. Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Tezer H, Uludağ AK, Cengiz AB, et al. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23 (1):16–9.
13. Schuh S, Komar L, Stephens D, Chu L, Read S, Allen U. Comparison of the temporal artery and rectal thermometry in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20(11): 736–41.
14. Hooker EA, Smith SW, Miles T, King L. Subjective assessment of fever by parents: comparison with measurement by noncontact tympanic thermometer and calibrated rectal glass mercury thermometer. *Ann Emerg Med.* 1996 Sep; 28 (3):313-7.
15. Graneto JW, Soglin DF. Maternal screening of childhood fever by palpation. *Pediatr Emerg Care.* 1996 Jun; 12 (3):183-4.
16. Singhi S, Sood V. Reliability of subjective assessment of fever by mothers. *Indian Pediatrics,* 1990; 27(8): 811-5.
17. Whybrew K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch: observational study. *BMJ.* 1998; 317(7154):321.
18. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Donna J. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection. An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics.* 1994; 94:390–6.

19. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med.* 2000; 36 (6):602–14.
20. Baraff LJ. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. *Pediatr Ann.* 2008; 37:673–9.
21. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27 (7):654–6.
22. Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefaee F. Fever without source in infants and young children : dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag Health Policy.* 2013; 6:7–12.
23. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J.* 2013;1–6.
24. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, García González S, Corrales Fernández A, Bartolomé Albistegui MJ, Trebolazabala Quirante N. Patient demand and management in a hospital pediatric emergency setting. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61(2):156–61.
25. Coplan J. Normal speech and language development: an overview. *Pediatr Rev.* 1995; 16 (3):91–100.
26. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr.* 1988; 112(3):355–60.
27. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012; 130(5):815–22.

28. Cheung AT, Ayin SA, Kessell PR. Functional immaturity in neonatal polymorphonuclear leukocytes of rhesus monkeys. *J Med Primatol.* 1996; 25 (2):84–8.
29. McKenney WM. Understanding the neonatal immune system: high risk for infection. *Crit Care Nurse.* 2001; 21 (6):35–47.
30. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa A-R, Hayde M, Herkner K, et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J Infect Dis.* 2007; 195 (2):296–302.
31. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, Barron J, Pinedo M, Barcena N, et al. Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5):455–8.
32. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz J a, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child.* 2009; 94 (7):501–5.
33. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics.* 2001 Aug; 108 (2):311-6.
34. Avner JR. Acute fever. *Pediatr Rev.* 2009; 30;5-13.
35. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr.* 1985; 107(6):855–60.

36. McCarthy PL, Bachman DT, Shapiro ED, Baron MA. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, bacterial infections, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr*. 1994; 6 (1):105–25.
37. Mintegi S, González M, Pérez A, Pijoán JI, Capapé S, Benito J. Infants aged 3-24 months with fever without source in the emergency room: characteristics, management and outcome. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(6):522–8.
38. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70:802-809.
39. Maloney PJ. Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(3):583–600.
40. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care*. 2010; 26(4):312–5.
41. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, Gausche-Hill M, Lewis RJ. The Pediatric Assessment Triangle: accuracy of its application by nurses in the triage of children. *J Emerg Nurs*. 2013; 39(2):182–9.
42. Fernandez A, Ares MI, García S, Martínez-Indart L, Mintegi S, Benito J. The validity of the Pediatric Assessment triangle as the first step in the triage process in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2017; 33(4):234-238.
43. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:62.

44. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics*. 2001; 108(4):835–44.
45. Gangoiti I, Valle JR, Sota M, Martinez-Indart L, Benito J, Mintegi S. Characteristics of children with microbiologically confirmed invasive bacterial infections in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2017 Jan 21. [Epub ahead of print]
46. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon L V, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009; 16(7):585–90.
47. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011; 96(5):440–6.
48. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2–8.
49. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127(5):817–26.
50. Waheed M, Laeeq A, Maqbool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13(8):449–52.
51. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891–900.

52. Painsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25 (1):88–94.
53. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (4):342–4.
54. Stenutz R, Weintraub A, Widmalm G. The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens. *FEMS Microbiol Rev.* 2006; 30 (3):382–403.
55. Mobley HL, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int Suppl.* 1994;47:S129–36.
56. Yamamoto S, Nakata K, Yuri K, Katae H, Terai A, Kurazono H, et al. Assessment of the significance of virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* in experimental urinary tract infection in mice. *Microbiol Immunol.* 1996;40(9):607–10.
57. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:205–10.
58. Williams PH, Warner PJ. ColV plasmid-mediated, colicin V-independent iron uptake system of invasive strains of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1980;29(2):411–6.
59. Montgomerie JZ, Bindereif A, Neilands JB, Kalmanson GM, Guze LB. Association of hydroxamate siderophore (aerobactin) with *Escherichia coli* isolated from patients with bacteremia. *Infect Immun.* 1984;46(3):835–8.
60. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(11):1923–6.

61. Yun KW, Kim HY, Park HK, Kim W, Lim IS. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014; 47(6): 455-461.
62. Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children. *Pediatric clinics of North America*. 1985; 32(5):1133-49.
63. 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;27(4):337-46.
64. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Wilson RA, Bhang J, Grady R, et al. Expression of virulence factors among *Escherichia coli* isolated from the periurethra and urine of children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):37-41.
65. Adams N, Johnson MD, Storm DW, Maves RC. Acute focal bacterial nephritis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an immunocompetent adult. *Infection*. 2014;42(2):433-6.
66. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection; Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*. 2011; 128:3, 595-63.
67. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16 (1):11-7.5.

68. Shaw N, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. 1998; 102:e164.
69. Hoberman A, Caho HP, Keller DM, Hickey R, Davis HV, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123:17-23.6.
70. Marild S, Josal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1998; 87:549-52.7.
71. Jacobson SH, Esbojner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104:222-68.
72. Shaik et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr; 27(4):302-8.
73. Hernández-Bou S, Trenchs V, Alarcón M, Luaces C. Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(3):244–7.
74. Bahat OE, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect hyperbilirubinemia: Prevalence and significance. *Pediatr Neonatol*. 2017 Oct 28. [Epub ahead of print]
75. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. *Pediatrics*. 2012; 129(5):885–90.
76. NICE. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. CG54. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. Disponible en:

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg54/chapter/1-guidance>. [Última consulta: 1 de Septiembre 2017]

77. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(1):60–5.
78. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):4.
79. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for Urinary Tract Infection in Infants in the Emergency Department: Which Test Is Best? *Pediatrics*. 1998;101(6):e1.
80. Chernow B, Zaloga GP, Soldano S, Quinn A, Lyons P, McFadden E, et al. Measurement of urinary leukocyte esterase activity: a screening test for urinary tract infections. *Ann Emerg Med*. 1984;13(3):150–4.
81. Sleight JD. Detection of bacteriuria by a modification of the nitrite test. *Br Med J*. 1965;1(5437):765–7.
82. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF. Sample collection methods for urine culture and analysis. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(5):442–9.
83. 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;128(3):595–610.
84. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakharpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with

- suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):581–4.
85. Ramlakhan SL, Burke DP, Goldman RS. Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(4):221–4.
86. Powell HR, McCredie DA, Ritchie MA. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Arch Dis Child.* 1987;62(2):138–40.
87. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr.* 2015; 104:e 39-44.
88. Kazi BA, Buffone GJ, Revell PA, Chandramohan L, Dowlin MD, Cruz AT. Performance characteristics of urinalyses for the diagnosis of pediatric urinary tract infection. *Am J Emerg Med.* 2013;31(9):1405–7.
89. Patel HD, Livsey SA, Swann RA, Bukhari SS. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J Clin Pathol.* 2005;58(9):951–4.
90. Finnell SME, Carroll AE, Downs SM. Technical report: Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 2011;128(3):e749–70.
91. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of UTI in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:1–11.

92. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregstein JS, Levine D, Novick MK, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants  $\leq$  60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18(1):12–4.
93. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1288–93.
94. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):27–9.
95. Kauffman J, Fitzpatrick P, Tosif S, Hopper SM, Donath SM, Bryant PA, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2017; 357: j1341.
96. Murtagh J. Practice tip. Suprapubic aspiration of urine. *Aust Fam Physician*. 1995;24(11):2098.
97. Buys H, Pead L, Hallett R, Maskell R. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*. 1994;308(6930):690–2.
98. Clinical Practice Guidelines Task Force; Society of Urologic Nurses and Associates. Female urethral catheterization. *Urol Nurs*. 2006 Aug; 26(4):314.
99. Clinical Practice Guidelines Task Force; Society of Urologic Nurses and Associates. Male urethral catheterization. *Urol Nurs*. 2006 Aug; 26(4):315.

100. Wingerter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(1):1–4.
101. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician.* 2005;72(12):2483–8.
102. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(6):1111–24.
103. Rodrigo Gonzalo de Liria C, Mendez Hernández M, Azuara Robles M. Protocolos de la AEP. Fiebre sin foco [Internet]. 3ª Ed. ERGON. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fiebresinfoco.pdf>. [Última consulta: 1 de Septiembre 2017]
104. Arnello F, Ham HR, Tondeur M, Piepsz A. Evolution of single kidney glomerular filtration rate in urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(2):121–4.
105. Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1983;58(12):963–9.
106. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics.* 2010; 126:1084-1091.
107. Velasco-Zúñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernández-Arribas JL, Serrano-Carro B, Campo-Fernández N, Puente-Montes S. Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(6):642–5.

108. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nysten E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008; 122(4):701–10.
109. 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;114(2):e249–54.
110. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*. 2007;49(1):31–5.
111. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):221–7.
112. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel Biomarkers for the Diagnosis of Urinary Tract Infection-a Systematic Review. *Biomark Insights*. 2009;4:111–21.
113. Nikfar R, Khotae G, Ataee N SS. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Int*. 2010;52:196–8.
114. Cuello García CA, Tamez Gómez L, Valdez Ceballos J. Total white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the detection of serious bacterial infections in 0- to 90-day-old infants with fever without a source. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):103–9.
115. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Kambouri K, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(2):393–9.

116. Chen S-M, Chang H-M, Hung T-W, Chao Y-H, Tsai J-D, Lue K-H, et al. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalised children with acute pyelonephritis presenting to the paediatric emergency department. *Emerg Med J.* 2013;30(5):406–10.
117. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(5):438–42.
118. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr.* 2009;155(6):875–81.
119. Sheu J-N, Chang H-M, Chen S-M, Hung T-W, Lue K-H. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children. *J Urol.* 2011;186(5):2002–8.
120. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1199–204.
121. 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;114(2):e249–54.
122. Sun H-L, Wu K-H, Chen S-M, Chao Y-H, Ku M-S, Hung T-W, et al. Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):e348–54.

123. Ipek IO, Sezer RG, Senkal E, Bozaykut A. Relationship between procalcitonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children. *Urology*. 2012;79(4):883–7.
124. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics*. 2005;115(6):e706–9.
125. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol*. 2011;2011:397618.
126. Leroy S, Romanello C, Smolkin V, Galetto-Lacour A, Korczowski B, Tuerlinckx D, et al. Prediction of moderate and high grade vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: construction and internal validation of a clinical decision rule. *J Urol*. 2012;187(1):265–71.
127. Biondi E, Evans R, Mischler M, Bendel-Stenzel M, Horstmann S, Lee V, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics*. 2013;132(6):990–6.
128. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(3):453-60.
129. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, Shinefield HR. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3-to-36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 293-300.

130. Averbuch D, Nir-Paz R, Tenenbaum A, Stepensky P, Brooks R, Koplewitz BZ, Simckes AM, Engelhard D. Factors associated with bacteremia in young infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun;33(6):571-5.
131. Gomez B, Mintegi S, Benito J, Eguireun A, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants under three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jan;29(1):43-7.
132. Namani SA, Koci BM, Milenković Z, Koci R, Qehaja-Buçaj E, Ajazaj L, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Childs Nerv Syst.* 2013;29(2):275–80.
133. Derber CJ, Troy SB. Head and neck emergencies: bacterial meningitis, encephalitis, brain abscess, upper airway obstruction, and jugular septic thrombophlebitis. *Med Clin North Am.* 2012;96(6):1107–26.
134. Lee BE, Chawla R, Langley JM, Forgie SE, Al-Hosni M, Baerg K, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infect Dis.* 2006;6:68.
135. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol.* 2012;259(8):1530–45.
136. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(2):112–7.
137. Downey LC, Benjamin DK, Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2013;33(4):302–6.

138. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young febrile infants with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(7):635–41.
139. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11(5):280–4.
140. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, Gonis G, Ritz N, Connell T, et al. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One*. 2011;6(11):e26576.
141. Leroy S, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, Gurgoze MK, Karavanaki K, Ulinski T, et al. Prediction of high-grade vesicoureteral reflux after pediatric urinary tract infection: external validation study of procalcitonin-based decision rule. *PLoS One*. 2011;6(12):e29556.
142. 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;27(4):611–5.
143. Ristola MT, Hurme T. NICE guidelines for imaging studies in children with UTI adequate only in boys under the age of 6 months. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(3):215–22.
144. Miron D, Daas A, Sakran W, Lumelsky D, Koren A, Horovitz Y. Is omitting post urinary-tract-infection renal ultrasound safe after normal antenatal ultrasound? An observational study. *Arch Dis Child*. 2007 Jun;92(6):502-4.
145. Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, Dutour N, Allard D, Prevôt N, et al. The importance of <sup>99</sup>Tcm-DMSA renal scintigraphy in the follow-

- up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun*. 1998;19(7):703–10.
146. Stokland E, Hellström M, Jakobsson B, Sixt R. Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):13–21.
147. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*. 2001 28(3):BP37–41.
148. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(1):e169–79.
149. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig J. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2003;88(8):688-694.
150. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120(1):22–7.
151. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):79–86.
152. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(2):135–9.
153. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. [Último acceso 1 Septiembre 2017]

154. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126(6):1074–83.
155. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):530–45.
156. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The Efficacy of Routine Outpatient Management Without Antibiotics of Fever in Selected Infants. *Pediatrics*. 1999;103(3):627–31.
157. Garrido R, Luaces C. Lactante con fiebre sin focalidad. En: Benito J., Mintegi S., Luaces C, Pou J Tratado de Urgencias en Pediatría. 2ª Ed Madrid: Ergon.2011. p 247-252.
158. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ, Matthews JN. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):342–347.
159. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics*.2010; 126:1084-1091.
160. Shaikh N, Morone N, Lopez J, Jennifer Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, PhD; Hoberman, Wald E. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? *JAMA*. 2007;298(24):2895-2904.
161. Hernández Marco R, Daza A, Serra, J. Protocolos de la AEP. Infección urinaria en niños (1 mes - 14 años). 2ª Ed. ERGON. Disponible

en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5\\_4.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_4.pdf). [Último acceso 1 de Septiembre 2017]

162. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, PENCHANSKY L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(4):304–309.
163. Haddon RA, Barnett PL, Grimwood K, Hogg GG. Bacteraemia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust*. 1999; 170(10):475–478.
164. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, Schor J, Bank D, Shaw KN, Kuppermann N; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005 Sep; 116(3):644-8.
165. Gorelick MH, Hoberman A, Kearney D, Wald E, Shaw KN. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19(3):162–164.
166. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta analysis. *Pediatrics* 1999; 104: e5413.
167. Wiswell TE, Hachey WE. Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(3):130–134.
168. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*. 1985;75(5):901–903.

169. Roberts KB, Charney E, Sweren RJ, et al. Urinary tract infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. *J Pediatr.* 1983; 103:864–867.
170. Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
171. To T, Agha M, Dick PT, Feldman W. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet.* 1998; 352(9143):1813–1816.
172. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr.* 2000;137(2):221–226.
173. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health.* 2002;38(4):377–381.
174. Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavit B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract.* 2010;19(3):188–191.
175. Mintegi S, Gómez B, Urra E, Romero A, Paniagua N, López E, Benito J. Use of urine dipstick evaluating young infants with fever without a source and positive urine culture. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Dec; 30(12):1103-5.
176. Perlhagen M, Forsberg T, Perlhagen J, Nivesjö M. Evaluating the specificity of a new type of urine collection bag for infants. *J Pediatr Urol.* 2007; 3(5):378–381.

177. Shaikh N, Shope N, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin J. Association between uropathogen and pyuria. *Pediatrics*. 2016, 138 (1):e20160087.
178. Landau D, Turner ME, Brennan J, Majd M(1994) The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 13:777–781.
179. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G(1985) Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*. 74:925–933.
180. Roberts KB. The Diagnosis of UTI: Concentrating on Pyuria. *Pediatrics*. 2016, 138 (5): e20162877.
181. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med*. 1995;25(1):31–5.
182. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures. *J Pediatr*. 2009;154(6):803–806.
183. Glover JA. The incidence of tonsillectomy in school children. *ProcRSocMed* 1938; 31:1219-36. (Reprinted in: *IntJEpidemiol*2008;37:9-19.).
184. Venkatesh AK, Dai Y, Ross JS, et al. Variation in US hospital emergency department admission rates by clinical condition. *Medical Care*. 2015; 53(3):237–44.
185. Dean NC, Jones JP, Aronsky D, et al. Hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia: variability among

- physicians in an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2012;59(1):35–41.
186. Studnicki J, Platonova EA, Fisher JW. Hospital-level variation in the percentage of admissions originating in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2012;30(8):1441-6.
187. Lee TH. Eulogy for a quality measure. *N Engl J Med.* 2007; 357(12):1175–1177.
188. Graff L, Stevens C, Spaite D, Foody J. Measuring and improving quality in emergency medicine. *Acad Emerg Med.* 2002; 9(11): 1091–1107.
189. Lindsay P, Schull M, Bronskill S, Anderson G. The development of indicators to measure the quality of clinical care in emergency departments following a modified-delphi approach. *Acad Emerg Med.* 2002; 9 (11): 1131–1139.
190. Busca P, Ortiz E, Alba L, Avilés J, Marcellán C, Miró O. Efecto de una estrategia de mejora de la calidad asistencial basada en la medición sistemática de indicadores en tres procesos clínicos de alta prevalencia en urgencias y comunicación de los resultados a los profesionales. *Emergencias.* 2014; 26:179-87.
191. Moody-Williams JD, Krug S, O'Connor R, Shook JE, Athey JL, Holleran RS. Practice guidelines and performance measures in emergency medical services for children. *Ann Emerg Med.* 2002;39 (4):404–412.
192. Dougherty D, Simpson LA. Measuring the quality of children's health care: a prerequisite to action. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 pt 2):185–198.

193. McPherson K, Wennberg JE, Hovind OB, Clifford P. Small-area variations in the use of common surgical procedures: an international comparison of New England, England and Norway. *N Engl J Med.* 1982; 307:1310-4.
194. Wennberg JE. Time to tackle unwarranted variations in practice. *BMJ.* 2011; 342:d1513.
195. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics.* 2001; 108(2):354–358.
196. Antonia S. Stang, Sharon E. Straus, Jennifer Crotts, David W. Johnson and Astrid Guttmann. Quality Indicators for High Acuity Pediatric Condition. *Pediatrics.* 2013:752-62.

## **11. ANEXOS**

## **ANEXO.1. HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PADRES O TUTORES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS**

### **TÍTULO DEL ESTUDIO: Prevalencia de infección de orina en lactantes con fiebre sin focalidad. ¿son adecuados los cortes de edad utilizados en el despistaje de la infección de orina febril?**

Estamos realizando un trabajo de investigación en varios hospitales acerca de los lactantes con infección de orina diagnosticados en los Servicio de Urgencias.

#### **¿Qué es lo que estamos haciendo?**

El objetivo de este estudio es conocer la proporción de casos en nuestro medio de lactantes con infección de orina febril y los grupos de edad a partir de los cuales esta infección es más frecuente. Esto facilita el manejo de los lactantes con fiebre en urgencias.

#### **¿Por qué es importante validar estos puntos de corte?**

El manejo de los niños con infección de orina es complejo, implica visitas médicas repetidas, uso de antibióticos, exposición a radiaciones, etc...Un diagnóstico preciso es importante para permitir identificar, tratar y evaluar a aquellos niños en riesgo de daño renal y para evitar pruebas diagnósticas innecesarias en niños que no estén en riesgo.

#### **¿Qué es lo que le pedimos?**

Solicitamos su autorización para poder utilizar los datos de la historia clínica de su hijo en el trabajo de investigación que estamos haciendo.

#### **¿Qué es lo que tiene que hacer?**

Si decide su participación tendrá que firmar en una hoja de consentimiento informado. Esta decisión es voluntaria y no influirá en el

proceso diagnóstico ni de tratamiento que seguirá el médico. Tampoco se le van a hacer más análisis ni otro tipo de pruebas por participar en este estudio. La decisión de participar es voluntaria y podrá revocarla en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que esto tenga consecuencias en la atención médica.

### **¿Obtendrá su hijo algún beneficio por participar en el estudio?**

El niño no tendrá ningún efecto beneficioso con la participación en este estudio; sin embargo contribuirá a mejorar el conocimiento de las infecciones de orina, pudiendo ser de utilidad para el diagnóstico de otros niños en el futuro.

### **¿Qué pasará con los datos y resultados del estudio?**

Los resultados de este estudio podrán utilizarse para publicarlos en revistas científicas o comunicarlos en Congresos y Reuniones científicas. Todos los datos pertenecerán a la historia clínica del niño y aquellos que se extraigan de ella para el estudio estarán codificados para que su nombre no aparezca en ningún documento fuera del hospital. La utilización de los datos se hará cumpliéndose lo establecido en las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio cumple las normas de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Institución correspondiente.



---

### ANEXO3 .TABLA DE RECOGIDA DE DATOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES EN EL ESTUDIO

---

Número de paciente	
Fecha de nacimiento	En formato fecha
Sexo	1=Hombre; 2=Mujer
Fecha de la consulta	En formato fecha
Apariencia general	0=No buen estado general ;1=Buen estado general
TEP	0=anormal , 1=normal
Previamente sano	0=No, 1=Sí (inmunodeficiencia, patología nefrourológica) Especificar:....
ITU febril previa	0=No , 1=Sí
Tiempo de evolución	Horas desde el inicio de los síntomas
Temperatura maxima en domicilio	en °C
Temperatura Urgencias	en °C
Otros síntomas	1 = Vómitos; 2= Irritabilidad; 3= Rechazo de tomas; 4= Dolor abdominal/lumbar; 5= Clínica miccional; 6= Otro
Toma de Antibiótico previo (72 horas)	0= No ;1= Sí
Bolsa orina	0=Negativo; 1=Leucocituria y/o nitrituria; 2= No realizado
Sondaje uretral, micción espontánea y/o punción suprapúbica	0=Negativo; 1=leucocituria y/o nitrituria; 2= No realizado
Gram orina	0=Negativo; 1=Positivo; 2= No realizado
Características microorganismos visualizados en el Gram	

Microorganismo aislado  
en urocultivo

Destino 1=Alta; 2=Alta tras observación ≤ 24 horas; 3=Ingreso en  
planta; 4=Ingreso en UCIP.

Diagnóstico inicial 1=Infección urinaria; 2=Síndrome febril;  
3= Otro Especificar...

Tratamiento antibiótico 0= No; 1=Sí

Reconsulta 0=No; 1=Sí, no programada; 2=sí, programada (ej:  
llegada de cultivo positivo)

Destino reconsulta 1=Alta; 2=Alta tras observación ≤ 24 horas; 3=Ingreso en  
planta; 4=Ingreso en UCIP.

Diagnóstico final 1=Infección urinaria; 2=Síndrome febril; 3= Otro

Observaciones Para añadir información no incluida en ítems anteriores y  
que el investigador considere importante para el estudio

---