

Estrategia de estudio en niños con primera infección febril del tracto urinario

Study strategy for children with first febrile urinary tract infection

MSc. Esther Cristina Acosta Moya, Dra.C. María Caridad Duarte Pérez, MSc. Ana Guillén Dosal, MSc. Magalys Martínez Silva, Dr.C. Manuel Federico Díaz Álvarez

Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el estudio de los pacientes con primera infección febril del tracto urinario es un aspecto controversial en la actualidad.

Objetivo: proponer una estrategia de estudio de los pacientes con primera infección febril del tracto urinario.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo, longitudinal de 235 pacientes ingresados en la sala de Nefrología, en el período comprendido de mayo 2007 a diciembre 2011. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, duración de la fiebre y su intensidad, conteo global de leucocitos sanguíneos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ultrasonido renal y vesical, reflujo vesicoureteral, agente etiológico, primera y segunda gammagrafía renal y condición clínica. Para la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de X^2 y el *test* exacto de Fisher, y para las cuantitativas continuas se utilizó la prueba t de Student.

Resultados: del total de los casos estudiados, 125 presentaron alteraciones gammagráficas en la fase aguda de la infección, lo que representó el 53,2 %. A través de *receiver operating characteristic curve* (ROC), se analizó la capacidad predictiva de las variables clínicas y de laboratorio. La condición clínica fue el mejor predictor de la presencia de pielonefritis. A partir de todos estos resultados, se diseñó un flujograma de tratamiento de pacientes pediátricos con una primera infección febril del tracto urinario.

Conclusiones: la condición clínica fue el mejor predictor para el diagnóstico de pielonefritis aguda, lo cual, unido al conocimiento del microorganismo infectante, ayuda en la propuesta de estudio del paciente con primera infección febril del tracto urinario, y se limita la realización de estudios radiológicos.

Palabras clave: infección febril del tracto urinario, pielonefritis aguda, estrategia de estudio, evaluación radiológica.

ABSTRACT

Introduction: the study of patients with first febrile urinary tract infection is a controversial issue at present.

Objective: to submit a research study strategy for patients with first febrile urinary tract infection.

Methods: prospective longitudinal study of 235 patients admitted to the nephrology service from May 2007 to December 2011. The study variables were age, sex, duration and intensity of febrile condition, blood leukocyte count, globular sedimentation velocity, reactive C protein, renal and bladder ultrasound, vesicoureteral reflux, etiological agent, first and second renal scintigraphies and the clinical condition. For the association of qualitative variables, the Chi-square test and Fisher's exact test were used whereas Student's t test was the choice for continuous quantitative variables.

Results: of the total number of cases under study, 125 presented with scintigraphic alterations in the acute phase of infection, which accounted for 53.2 %. By means of the receiver operating characteristic curve, the predictive capacity of clinical and laboratory variables were analyzed. The clinical condition was the best predictor of pyelonephritis. On the basis of these results, it was possible to design treatment flow diagram of pediatric patients with first febrile urinary tract infection.

Conclusions: the clinical condition was the best predictor of the acute pyelonephritis diagnosis which, along with determination of the infective microorganism, supports the proposal of the study strategy for patients with first febrile urinary tract infection, thus the performance of radiological studies is restricted.

Keywords: febrile urinary tract infection, acute pyelonephritis, study strategy, radiological assessment.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU), se considera en la actualidad, la infección bacteriana severa más común durante la lactancia y la niñez temprana en el mundo desarrollado. La pielonefritis aguda (PNA) está mayormente asociada a malformaciones nefro-urológicas y a un mayor riesgo de cicatriz renal.¹

La importancia de la inflamación aguda descansa en el hecho que puede causar daño renal permanente (DRP), y este está asociado, a largo plazo, con la hipertensión arterial, la detención del crecimiento renal, la insuficiencia renal crónica terminal y las complicaciones durante el embarazo.^{2,3}

Estudios de principios del presente siglo, muestran que marcadores sanguíneos como el conteo de leucocitos sanguíneos, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina, pueden predecir una infección bacteriana severa y DRP.⁴⁻⁷ Los

estudios imaginológicos constituyen otra herramienta con la que cuenta el médico para el diagnóstico adecuado de las ITU.^{2,8,9}

Cómo emplear las pruebas imaginológicas, tomando en consideración sus ventajas y desventajas según su utilidad, viabilidad, invasividad, sensibilidad y especificidad, ha sido objeto de discusión por varios años. En el siglo pasado se estudiaba al paciente de abajo hacia arriba, para detectar factores predisponentes para la ITU y su recurrencia. La evidencia creciente de que un grupo importante de niños sin reflujo vesicoureteral (RVU) tenía DRP después de una PNA, que la gran mayoría de los niños con RVU no desarrollaban cicatrices renales, las propias limitaciones diagnóstica del ultrasonido (US) y la uretrocistografía miccional (UCGM); así como el deseo de disminuir al mínimo las intervenciones innecesarias, trajo consigo un cambio en la estrategia en cuanto a la manera de estudiar al paciente. Era entonces, de vital importancia, detectar aquellos con cambios inflamatorios agudos del parénquima renal, ya que eran estos, los que con mayor frecuencia se asociaban al desarrollo de cicatrices, y solo realizar UCGM a los que presentaban signos de PNA. Gana entonces importancia la realización, en la parte inicial de la evaluación, la gammagrafía con Tc99m DMSA (estrategia de estudio de arriba hacia abajo).²

Recientes guías, basadas en estudios realizados posteriormente, recomiendan un enfoque más selectivo para el tratamiento de niños febriles con primera ITU, teniendo en cuenta la existencia o no de un US renal y vesical anormal, y de factores de riesgo como la edad, el hecho que se tratase de una infección atípica o de una recurrencia; no considerando útil la realización de la gammagrafía con Tc99m DMSA en la fase aguda.^{10,11}

Por todo lo anterior nos propusimos determinar los factores asociados con la presencia de PNA y DRP, para, de acuerdo con los resultados, proponer una estrategia de estudio de los pacientes con primera ITU febril.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, cuyo universo estuvo constituido por la totalidad de los pacientes que ingresaron en el servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", con diagnóstico de primera ITU febril, de mayo de año 2007 a diciembre del año 2011, los cuales se siguieron en la consulta externa de Nefrología por un período de 1 a 5 años. La muestra quedó constituida por 235 pacientes, al no quedar excluido ninguno.

Las variables de estudio fueron las siguientes: edad, sexo, duración de la fiebre, según el tiempo que permanece el niño con esta antes del diagnóstico y tratamiento, y se clasificó en < 72 horas y ≥ 72 horas, así como la intensidad (< 39 °C y ≥ 39 °C). Se consideraron los valores del conteo global de leucocitos sanguíneos en < 15 000/mL y ≥ 15 000/mL, velocidad de sedimentación globular (VSG) < 30 mm/h y ≥ 30 mm/h, PCR < 20 mg/dL y ≥ 20 mg/dL. El US renal y vesical, se consideró positivo si existió: dilatación pielocalicial (diámetro antero-posterior de la pelvis renal mayor de 5 mm), doble sistema excretor, dilatación del uréter, alteraciones vesicales, RVU, agente etiológico (*E. coli*/no *E. coli*), primera y segunda gammagrafía renal y condición clínica que incluyó 5 aspectos clínicos y de laboratorio:

- Días con fiebre antes de tratamiento ≥ 3 días.

- Intensidad de la fiebre ≥ 39 °C.
- Conteo global de leucocitos sanguíneos $\geq 15\ 000$ /mL.
- VSG ≥ 30 mm/h.
- PCR ≥ 20 mg/dL.

De acuerdo con estos aspectos —que determinaron la condición clínica— y según la presencia de estos tuvo una gradación de 0-5.

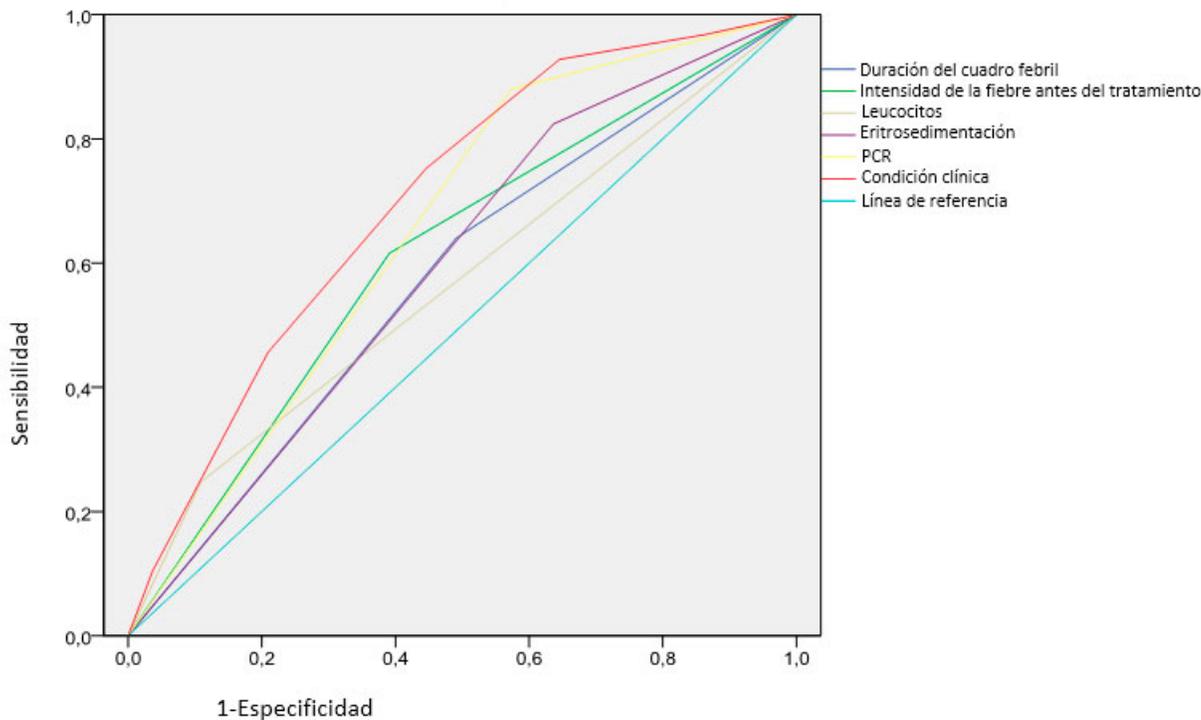
Las muestras de orina para urocultivo fueron tomadas por chorro medio o punción vesical supra púbrica. A estos pacientes se les realizó US renal y vesical durante el ingreso. En los primeros 7 días del diagnóstico se evaluaron con gammagrafía renal con Tc99m DMSA. Esta se catalogó como anormal cuando se encontraron una o más áreas de hipocaptación cortical del trazador, disminución difusa de la captación, alteraciones del tamaño renal o función renal relativa (FRR) ≤ 43 %. La UCGM se realizó después de la fase aguda, y se informó como normal, o presencia de RVU de diferentes grados. A los pacientes con alteraciones gammagráficas en la fase aguda de la infección se les repitió el estudio 6 a 9 meses después de la ITU.

La investigación fue avalada por el Comité de Ética Médica para las Investigaciones del Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". Se tuvo en cuenta el consentimiento informado de los padres o tutores de los pacientes que participaron en el estudio. Para la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 y el *test* exacto de Fisher, y para las cuantitativas continuas se utilizó la prueba t de student. Se empleó la curva ROC para analizar la capacidad de determinadas variables de diagnosticar la presencia de una determinada condición. Para el análisis multivariado se utilizó el árbol de clasificación y el modelo de regresión logística dicotómica, con el *Test* de Wald. En todas las pruebas estadísticas inferenciales, se empleó el nivel de significación 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 235 pacientes, de ellos 170 del sexo femenino (72,3 %) y 65 masculinos (27,7 %), 191 comprendidos en el grupo etario de los menores de 1 año (81,3 %), 41 estuvieron entre 1 y 5 años (17,4 %) y solo 3 pacientes fueron mayores de 5 años (1,3 %). Del total de los casos estudiados, 125 presentaron alteraciones gammagráficas en la fase aguda de la infección, lo que representa el 53,2 %.

A través de la curva ROC, se analizó la capacidad de las variables clínicas y de laboratorio, de uso habitual en la práctica asistencial, para diagnosticar la presencia de una PNA por separado y unidas (condición clínica). Como puede observarse en la figura 1, son las variables PCR y condición clínica las que mejor pueden discernir entre la presencia o no de una PNA (área bajo la curva de 0,654 y 0,702 respectivamente), a partir de la serie de casos estudiados.



PCR: proteína C reactiva.

Fig. 1. Receiver operating characteristic curve (ROC) para diagnosticar la presencia de pielonefritis aguda en pacientes con primera infección febril del tracto urinario, mediante el empleo de variables clínicas y de laboratorio.

Cuando se analizó la relación existente entre los resultados de los estudios imaginológicos (US renal y vesical, y UCGM) y la presencia de PNA, se encontró una relación altamente significativa ($p= 0,006$ y $p= 0,016$).

Por medio del árbol de clasificación se investigó la influencia simultánea del conjunto de variables incluidas en el análisis univariado, con los resultados de la primera gammagrafía, congruentes con la presencia de signos de PNA (variable dependiente). Solo 3 variables conformaron el modelo: condición clínica, agente etiológico y la presencia de RVU; la primera variable —condición clínica— fue el mejor predictor de la presencia de PNA.

Para aquellos pacientes con ninguna o una sola condición clínica positiva (nodo 1), el riesgo de presentar PNA fue bajo (18,8 %), en el caso de aquellos pacientes con 2 o 3 condiciones clínicas positivas, el riesgo aumentó (55,1 %, nodo 2). Si se aisló un agente etiológico diferente a *E. coli*, entonces, en este grupo de pacientes existe un riesgo superior al 90 % (92,9 %) de presentar PNA. En el grupo con 4 o más condiciones clínicas positivas el riesgo de presentar PNA fue de un 71,2 % (nodo 3) (Fig. 2).

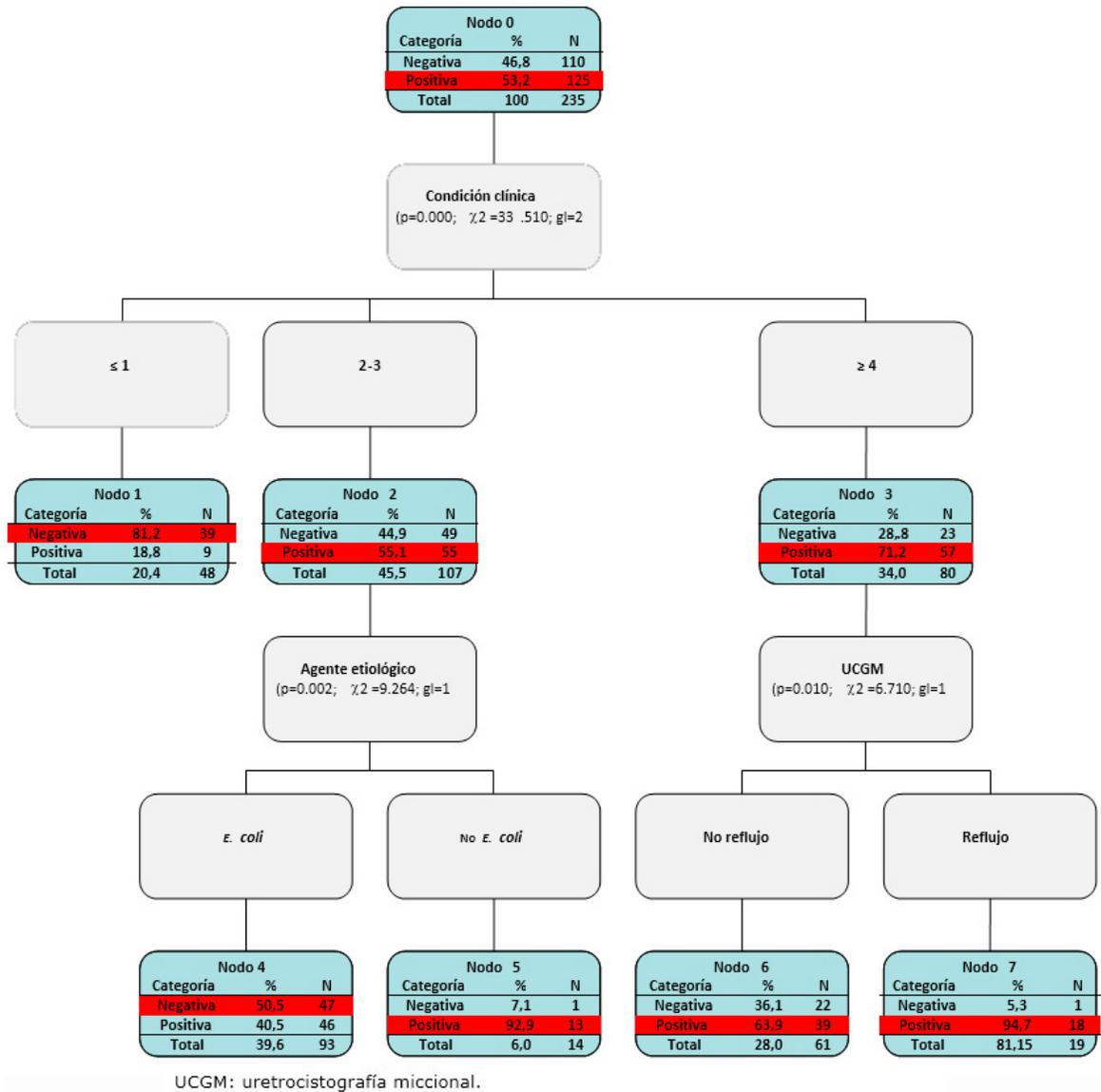


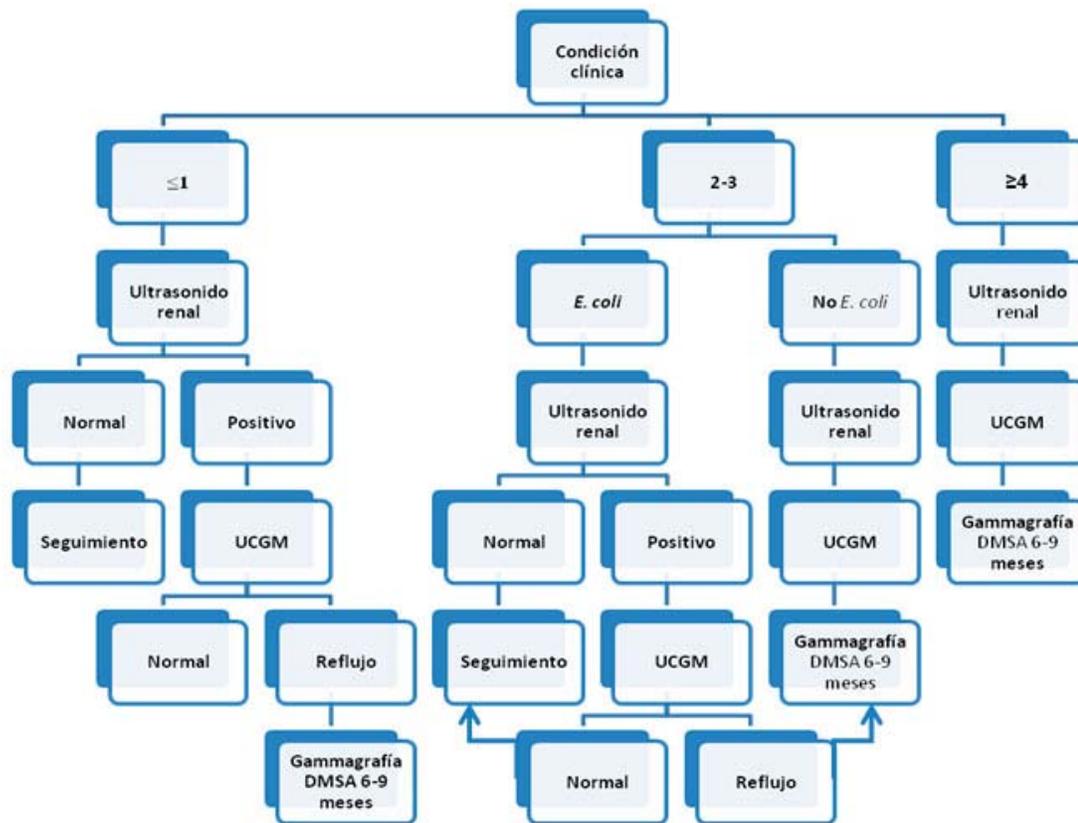
Fig. 2. Árbol de clasificación para el análisis de la capacidad de predicción de la presencia de pielonefritis aguda (variable dependiente) de las variables independientes identificadas en el análisis univariado.

A los 125 pacientes con alteraciones gammagráficas se les repitió el estudio de 6 a 9 meses después de la infección inicial. Del total, 50 mostraron hallazgos compatibles con DRP, lo que representa el 21,3 % de todos los pacientes estudiados y el 40 % de los casos con PNA.

Después de aplicar la regresión logística, solo el conteo global de leucocitos mayor o igual a 15 000/mL, el diagnóstico de RVU y la infección por un microorganismo diferente de *E. coli*, se asociaron de forma independiente con la presencia de cicatrices renales (DRP).

A partir de todos estos resultados se diseñó un flujo de evaluación a pacientes pediátricos con una primera ITU febril, en cuanto a la utilización de las técnicas radiológicas (Fig. 3). Como puede observarse, la fase inicial, común a todos los

pacientes, está basada en el análisis de la positividad de los diferentes elementos que conforman la variable condición clínica.



UCGM: uretrocistografía miccional.

Fig. 3. Flujograma de estudio y seguimiento de la primera infección febril del tracto urinario.

Como resultado de este análisis el paciente quedaría agrupado en 1 de los 3 grupos: un primer grupo que incluiría aquel paciente con 1 o ningún parámetro positivo; un segundo grupo, que contendría aquellos pacientes con 2 o 3 parámetros positivos; y un tercer grupo, en el cual se incluiría aquellos pacientes con 4 o 5 parámetros positivos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio el 53,2 % de los casos presentó hallazgos gammagráficos sugestivos de PNA. Estudios internacionales también señalan la presencia de hallazgos de PNA en la gammagrafía inicial entre el 40 y 70 % de los casos con ITU febril.^{2,3,8,9,12,13} El porcentaje de pacientes que desarrolló un DRP en este estudio fue de 21,3 %, que representó el 40 % de aquellos con PNA. El 10-30 % de niños con ITU febril desarrolla DRP. Este constituye un factor de riesgo de complicaciones futuras.^{14,15}

Varios autores señalan además, la capacidad predictora de PNA que tienen la leucocitosis, la VSG acelerada y la PCR positiva.⁴⁻⁷ Es importante señalar que en la mayoría de los estudios estas variables se analizan por separado, mientras que en este estudio se unen sus efectos en una sola variable, lo que parece mejorar su capacidad para predecir la PNA, aunque los resultados distan de ser óptimos, sobre todo, cuando el número de variables positivas es menor.

El análisis de la capacidad que tienen determinadas variables de predecir la presencia PNA y/o DRP es básico en el diseño de la forma de estudiar a un niño con primera ITU febril, mediante estudios radiológicos. Estos estudios de imagen del tracto urinario en niños después de una ITU, son realizados para la identificación y tratamiento de malformaciones, con el objetivo de mejorar el pronóstico del paciente, al reducir el riesgo de nuevas infecciones, DRP, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica.¹⁶

Internacionalmente la positividad del US en pacientes con ITU es baja, oscila entre 12 y 20 %. Sin embargo, la sensibilidad del US, para diagnosticar el RVU de alto grado puede alcanzar valores por encima del 90 %, no así en el caso de los RVU de bajo grado.^{17,18}

Como se ha expresado previamente, la primera gammagrafía para detectar alteraciones en la fase aguda no se realizaría en la práctica clínica de nuestro entorno. La evaluación al paciente con primera ITU febril, estaría sustentada en la positividad de la variable condición clínica, definida con anterioridad, y que comprende exámenes disponibles en la asistencia habitual de este tipo de paciente. Un procedimiento similar de propuesta de un algoritmo de tratamiento a partir de la identificación de los factores que permitieran predecir la presencia de DRP, teniendo en cuenta las particularidades del medio, ha sido realizado por *Preda* y otros.¹⁹ Estos investigadores estudiaron 270 pacientes, e identificaron mediante análisis multivariado, que el DRP se asociaba de manera independiente con la PCR, los valores de creatinina, la leucocituria, el diámetro antero-posterior de la pelvis renal determinado por US renal, y la presencia de una infección causada por un agente etiológico diferente a *E. coli*, a partir de lo cual proponen un algoritmo de diagnóstico.

Debe considerarse que, según el análisis realizado por *La Scola* y otros,²⁰ con el objetivo de evaluar el comportamiento de 5 algoritmos de tratamiento a pacientes con primera ITU febril en cuanto a resultado, costo económico y de radiación, comparados con una muestra en la que se realizaban todas las pruebas imaginológicas (US, UCGM y gammagrafía renal con Tc99m DMSA), estos autores concluyen que no existe hasta el momento, un protocolo ideal de seguimiento al paciente con una primera ITU febril. Los protocolos más agresivos tienen una alta sensibilidad para detectar el RVU y el DRP, pero implican altos costos económicos y de radioactividad, con beneficios cuestionables.

El objetivo de estos algoritmos es, en primera instancia, la prevención y/o diagnóstico temprano del DRP. Hasta el momento el diseño de estos protocolos de tratamiento se ha centrado en la identificación de alteraciones anatómicas, y aunque algunos modelos han incluido variables que son directa o indirectamente una medida del estado de los mecanismos de defensa del hospedero (interacción hospedero-agente infectante), solo casos muy aislados toman en cuenta los factores de virulencia de la bacteria de manera muy elemental, al solo considerar si se trata o no de una cepa de *E. coli*. Si se desea disminuir costos económicos, radioactividad y el empleo de técnicas invasivas, estos algoritmos de trabajo deberán hacer acopio de métodos de diagnósticos que exploren entonces el estado de los mecanismos de defensa del hospedero; o en mejor medida, de la interacción de estos con el microorganismo, y la virulencia bacteriana. La fortaleza de este

estudio radica en el hecho de que, una vez determinados los factores relacionados con la presencia de PNA y DRP, se propone, basándose en los datos clínicos y de laboratorio, una estrategia de tratamiento a los pacientes con primera ITU febril que limita el empleo de estudios imaginológicos, al contar con marcadores clínicos y de laboratorio suficientes para establecer la presencia de una ITU alta, sin tener que recurrir a una gammagrafía renal con Tc99m DMSA en fase aguda, además de enunciar condiciones para la indicación de UCGM y gammagrafía renal con Tc99m DMSA tardía, lo cual redundará en beneficio económico y social para el paciente y la familia; además, en lo científico, incorpora nuevos conocimientos para el tratamiento al paciente pediátrico.

Se concluye que en esta investigación, las variables clínicas y de laboratorio reunidas en la condición clínica fueron determinantes importantes para el diagnóstico de PNA, y estas, asociadas con el conocimiento del microorganismo infectante, orientan en el estudio al paciente con primera ITU febril, y limitan así los estudios radiológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):239-50.
2. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int*. 2011 Apr;27(4):337-46.
3. De la Cruz PJ. Infección del riñón y de las vías urinarias. En: Gordillo Paniagua G, Exeni AR, De la Cruz J, editores. *Nefrología Pediátrica*. 2da ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 329-56.
4. Galetto-Lacourt A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C reactive protein test in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054-60.
5. Herz DB. Biomarkers for inflammatory renal damage in children with febrile urinary tract infection: a potentially new top-down approach. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1760-1.
6. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Jiménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Los valores elevados de procalcitonina del suero se correlacionan con cicatriz renal en niños con infección del tracto urinario. *Pediatric Infect Dis J*. 2003;22(5):438-42.
7. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):e249-54.
8. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16;348(3):195-202.
9. Montini G, Zucchetta P, Tomasi L, Talenti E, Rigamonti W, Picco G, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):e239-46.

10. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
11. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007 Dec;92(6):189-92.
12. Alconcher L, Tombesi M. Relación entre pielonefritis aguda, daño renal y reflujo vesicoureteral. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(3):211-5.
13. Fernández-Menéndez JM, Málaga S, Matesanz JL, Solís G, Alonso S, Pérez-Méndez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):21-6.
14. Shaikh N. Acute urinary tract infection in infants and young children. *CMAJ*. 2010 May 18;182(8):800-1.
15. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term Follow-up of Patients After Childhood Urinary Tract Infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012:E1-E6.
16. Williams G, Sureshkumar P, Chan SF, Macaskill P, Craig JC. Ordering of renal tract imaging by paediatricians after urinary tract infection. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:280-8.
17. South M. Radiological investigations following urinary tract infection: changes in Australian practice. *Arch Dis Child*. 2009;94(12):927-30.
18. Schluskel R. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *Curr Urol Rep*. 2005 Mar;6(2):131-2.
19. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Imaging strategy for infants with urinary tract infection: a new algorithm. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):1046-52.
20. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e665-71.

Recibido: 20 de febrero de 2015.

Aprobado: 5 de marzo de 2015.

Esther Cristina Acosta Moya. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". Ave. 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: esacosta@infomed.sld.cu