

## Revisión

# Infección del tracto urinario en la infancia: nuevas guías, nuevos modos

M.Á. SAN JOSÉ GONZÁLEZ<sup>1</sup>, P. MÉNDEZ FERNÁNDEZ<sup>2</sup>

*Pediatra. <sup>1</sup>Servicio de Atención Primaria de Sarría. <sup>2</sup>Pediatra. Servicio de Atención Primaria Illas Canarias. Lugo. Servizo Galego de Saúde. Xerencia de Atención Primaria de Lugo.*

### RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario en la infancia son una de las enfermedades bacterianas más frecuentes. La posibilidad de afectación del parénquima renal y de secuelas a largo plazo, junto con su potencial asociación con anomalías del tracto urinario aumenta aún más su importancia. Hasta hace pocos años se recomendaban protocolos de seguimiento que incluían diferentes pruebas de imagen, en todos los niños que sufrían un primer episodio de ITU. Actualmente las pautas están cambiando. Realizamos, una revisión de la literatura más reciente, incluyendo las nuevas propuestas de enfoque en el seguimiento aconsejado tras una infección de orina en la infancia.

**Palabras clave:** Infección del tracto urinario; Reflujo vesicoureteral; Ecografía; Gammagrafía.

### ABSTRACT

Urinary tract infections in childhood are among the most common bacterial diseases. The possibility of renal parenchyma involvement and long-term sequelae, together with its potential association with abnormalities of the urinary tract further increases their importance. Until a few years ago recommended monitoring protocols including various imaging tests in all children who suffered a first episode of UTI. Currently, the patterns are changing. We conducted a review of the most recent literature, including the new model

approach of the complementary explorations recommended after a urinary infection in the childhood.

**Key words:** Urinary tract infection; Vesicoureteral reflux; Ultrasonography; Scintigraphy.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU), junto con las infecciones respiratorias, son las enfermedades bacterianas más frecuentes de la infancia. Su interés depende no sólo de su frecuencia (en la que influyen de modo importante la edad y el sexo), sino también de su potencial asociación con anomalías del tracto urinario y de las posibles repercusiones en la salud de los niños que las padecen. La infección puede complicarse (extensión a tejidos perirrenales, o septicemia de origen urinario) pero sobre todo puede afectar al parénquima renal, lo que supone la posibilidad de secuelas a largo plazo: cicatrices renales, insuficiencia renal y/o hipertensión arterial (HTA). La importancia de las ITU en la infancia radica, entonces, no sólo en la propia infección, sino también en sus posibles consecuencias, que obligan a considerar, una vez que la infección ha curado, un proceso diagnóstico y de seguimiento, en el que pueden incluirse diferentes pruebas de imagen junto con medidas de profilaxis. Hasta hace unos años dicho proceso se apoyaba en protocolos propuestos por grupos de expertos<sup>(1-3)</sup>. Sin embargo, el reciente auge de medicina basada en la evidencia, hace que estén surgiendo diferentes revisiones y guías clínicas,

*Correspondencia:* Dr. Miguel Ángel San José González. C/ Salvador de Madariaga, 1 - 3º E. 27002 Lugo.  
*Correo electrónico:* miguel.san.jose.gonzalez@sergas.es

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

que nos trasladan a un nuevo escenario para la infección urinaria en niños, en el que la controversia gira en torno a qué pauta es la más apropiada para su diagnóstico y tratamiento, así como cuáles son las investigaciones y el seguimiento posterior más adecuados<sup>(4-8)</sup>.

Las nuevas guías nos llevan a nuevos modos en el quehacer clínico. Frente a un niño con una posible infección del tracto urinario (ITU), las preguntas son las mismas que en el pasado; pero las respuestas, en general, han cambiado. Algunas aún están pendientes de resolver. Presentamos una revisión de la literatura más reciente, ofreciendo una síntesis de las novedades publicadas en estos años, incluyendo las nuevas versiones de los protocolos de Nefrología de la AEP (Asociación Española de Pediatría)<sup>(9-11)</sup> y las citadas guías clínicas, con especial mención a la que propone el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <sup>6</sup> y, en nuestro país, el documento de la Conferencia de Consenso sobre el "manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia"<sup>(8)</sup>.

Cuando un paciente nos consulta por un cuadro clínico en el que la infección de orina es una posibilidad, las decisiones médicas que tomemos, suponen situar a ese pequeño en una encrucijada: ¿Es una ITU?, ¿Cuáles son las medidas diagnóstico-terapéuticas más apropiadas para este caso concreto?, ¿Es necesario un control médico posterior?

Establecer de forma fiable y segura el diagnóstico de ITU es la cuestión de partida fundamental para cualquier plan terapéutico y seguimiento posterior, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infradiagnosticar las infecciones de orina (infección no tratada, posibilidad de complicaciones y secuelas) como el de supervalorar su presencia (pruebas y seguimientos innecesarios). Hasta hace pocos años el control posterior a un primer episodio de ITU infantil exigía un mínimo de pruebas de imagen (ecografía y cistografía, sobre todo en los más pequeños), junto con profilaxis antibiótica durante un periodo de tiempo variable. La tendencia actual pasa por limitar el daño renal y sus complicaciones a través de los procedimientos diagnóstico-terapéuticos lo menos agresivos posibles. Contestar adecuadamente a las preguntas que siguen nos permitirá elegir el mejor camino para nuestro paciente.

## ¿CUÁNDO CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE ITU?

### 1. Valor de la clínica

La sospecha de ITU se establece en base a una historia clínica sugerente. El modo de presentación de las infecciones de orina en la infancia varía de un modo importante,

**TABLA I.** SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU).

*Considerar la posibilidad de ITU en los niños que presenten algunos de los siguientes signos o síntomas. En los menores de un año hay que mantener un alto grado de sospecha, ya que la probabilidad de padecer una ITU es mayor que a otras edades y además, la clínica es inespecífica.*

- Fiebre sin foco, especialmente si es mayor de 38°C y de más de 24-48 horas de duración.
- Vómitos.
- Letargia o irritabilidad.
- Rechazo del alimento.
- Malestar
- Pérdida de peso o estancamiento ponderal.
- Ictericia prolongada en neonatos.
- Dolor abdominal, lumbar o suprapúbico.
- Alteraciones macroscópicas de la orina (turbia, hematuria). El olor fuerte, sin otros síntomas no se correlaciona con ITU.
- Síndrome miccional: disuria, polaquiuria, urgencia.
- Cambios en la continencia.

dependiendo de la edad, la localización de la infección, la capacidad del niño para verbalizar sus síntomas o su capacidad para controlar esfínteres; por ello, hay que tener presente la posibilidad de ITU en múltiples escenarios clínicos. La presencia de síntomas o signos compatibles (Tabla I) nos obligará a realizar un estudio de orina (pruebas de cribado) que nos sugerirá o descartará la posibilidad de una ITU. En los casos positivos las guías actuales recomiendan confirmar, de modo obligatorio, el diagnóstico por un urocultivo positivo<sup>(5,7,9)</sup>.

En cualquier edad, la fiebre puede estar ausente, ser leve o alta. El 1-5% de las enfermedades febriles en los menores de 2 años se deben a ITU. En todo proceso febril hay que valorar la probabilidad de infección de orina, sobre todo en aquellas circunstancias en las que la fiebre tiene valor predictivo de ITU<sup>(3-5)</sup>: edad menor de 12 meses, temperatura elevada (mayor riesgo a mayor temperatura, especialmente a partir de los 39 grados), duración de la fiebre de dos o más días, y ausencia de foco (la fiebre inexplicada en el niño de cualquier edad obliga a descartar ITU).

### 2. Clasificación de gravedad.

La sospecha clínica de ITU ha de acompañarse de una evaluación de la situación del niño. La elección de la pauta diagnóstico-terapéutica más adecuada para cada caso, depende por un lado de la gravedad y por otro de la situación familiar y de la posibilidad de afectación renal (o clasificación de riesgo, que más tarde citaremos).

En cuanto a la gravedad, según la clínica y exploración física, es útil clasificar a nuestro paciente en alguno de estos grupos<sup>(6)</sup>:

- Niño enfermo, con repercusión sistémica (o afectación general):
  - Fiebre > 38°C.
  - Al menos uno de los siguientes: dolor (o sensibilidad) abdominal o de espalda, vómitos, irritabilidad, rechazo del alimento, malestar o escalofríos.
- Niño gravemente enfermo (posible septicemia):
  - Signos de deshidratación.
  - Reducción de la actividad o de la respuesta.
  - Cambios en la perfusión cutánea.
  - Apariencia de enfermedad.
- Niño con buen estado general: niño con sospecha de ITU, pero sin ninguno de los anteriores signos o síntomas.

## ¿CÓMO DIAGNOSTICAR UNA INFECCIÓN DE ORINA?

El diagnóstico de ITU exige recoger una muestra de orina para su procesamiento. La calidad de la muestra es importante para interpretar los resultados; depende del método de recogida y de su correcto almacenado y transporte (en todas las situaciones procesar la orina inmediatamente o refrigerarla). Aunque en la práctica clínica disponemos de diferentes técnicas de cribado (tira reactiva, análisis del sedimento y tinción de Gram) que son útiles para orientar al paciente, el urocultivo (a partir de una muestra de orina recogida y procesada en condiciones óptimas) es la única prueba que nos confirma el diagnóstico<sup>(8)</sup>.

### 1. Método de recogida de la orina.

Cuando es posible, el método más adecuado es la muestra recogida de orina de micción espontánea a partir de la mitad del chorro miccional<sup>(6,12)</sup>. Se aconsejan higiene previa con agua (sin jabón ni antisépticos), en niñas con separación de labios mayores y en niños con retracción de prepucio<sup>(8)</sup>. Cuando no hay control de esfínteres hay diferentes opciones. En función del sistema utilizado la posibilidad de contaminación varía (lo que equivale a probabilidad de falsos positivos) y por tanto el urocultivo puede no ser fiable.

¿Qué método es el más adecuado para lactantes o niños que no son capaces de hacer una micción voluntaria?

La bolsa recolectora adhesiva aplicada sobre el área periuretral, previo lavado cuidadoso ha sido el método más utilizado en lactantes. Aunque la elevada probabilidad de contaminación y de falsos positivos, la hacen inaceptable para el urocultivo diagnóstico; por su comodidad y escasa

agresividad se continúa usando. Su fiabilidad aumenta cuando el resultado positivo concuerda con la clínica y con el análisis de orina<sup>(13)</sup>. La punción suprapúbica es el mejor procedimiento para obtener orina no contaminada. Se considera de elección en el periodo neonatal y cuando hay dificultad para la recogida por otros métodos. No debe hacerse sin control ecográfico (“práctica a ciegas”) o si no hay entrenamiento<sup>(6)</sup>. El cateterismo transuretral de la vejiga, o “sondaje vesical”, se considera el método de elección en lactantes. No obstante, en función de las circunstancias clínicas (y más en el ámbito de la atención primaria) a veces puede ser preferible una opción “menos agresiva”.

En definitiva, ¿qué actitud es la más correcta en lactantes?

En todo lactante febril con aspecto grave y/o alta sospecha de ITU (datos clínicos, historia previa de ITU, anomalías renales conocidas o inmunosupresión), el cateterismo es la técnica de primera elección (excepto en varones menores de un mes o con fimosis importante, en quienes se recomienda la punción suprapúbica)<sup>(8)</sup>.

Para un lactante febril con buen aspecto general, o afebril con baja sospecha de ITU (sin antecedentes de ITU o de anomalía anatómica, sin síntomas urinarios o inmunosupresión) la bolsa autoadhesiva colectora estéril puede ser inicialmente útil para realizar una tira reactiva o un sedimento urinario. Si el resultado es positivo las vigentes guías de práctica clínica recomiendan una nueva muestra para cultivo mediante cateterización o punción vesical (puede ser una alternativa, en lactantes de bajo riesgo, la obtención de una muestra limpia de una micción espontánea).

### 2. Pruebas de cribado inicial de ITU.

Nos referimos a los métodos químicos (tiras reactivas de orina) y al análisis microscópico del sedimento urinario. Cuando ofrecen resultados positivos, son pruebas que sugieren la posibilidad de ITU, siendo necesaria su confirmación por cultivo cuantitativo de un único microorganismo<sup>(8,9)</sup>. Si son negativas, descartarían la infección, aunque en menores de dos años de edad existe hasta un 3% de falsos negativos. También son más probables los falsos negativos en orinas diluidas (densidad menor de 1.005) o cuando la infección está producida por gérmenes diferentes a *Escherichia coli*. Esta posibilidad de error, nos obliga a tener en cuenta la clínica y los antecedentes del paciente; de modo que en determinados casos aún con pruebas de cribado negativas, es obligado recoger un urocultivo. El análisis de coste-efectividad favorece a los métodos químicos (tiras reactivas) con respecto al examen microscópico<sup>6</sup>. No obstante, la realización de un examen microscópico de orina no centrifugada con tinción de Gram, puede ser rentable en el tratamiento

de la ITU del lactante (identificación de bacteriuria y microorganismos grampositivos)<sup>(8)</sup>.

Las tiras reactivas de orina permiten orientar el diagnóstico y seleccionar a aquellos niños que precisarán urocultivo. De los diferentes reactivos, interesan fundamentalmente la estearasa leucocitaria y el test de nitritos<sup>(14)</sup>. La combinación de los dos parámetros, nitritos y leucocitos, mejora el rendimiento. La microhematuria aparece con frecuencia en procesos febriles y es inespecífica.

Un resultado negativo para leucocitos y nitritos en la tira reactiva de una muestra de bolsa o de chorro medio puede ser razonablemente utilizado para descartar ITU sin necesidad de urocultivo<sup>(15)</sup>. No obstante dicho rendimiento diagnóstico no nos permite asegurar la esterilidad de la orina (hay un pequeño% de error, según el contexto clínico)<sup>(14)</sup>; por ello, en función del grado de sospecha diagnóstica, se aconseja solicitar urocultivo, aunque la tira reactiva sea negativa, en aquellas situaciones que aumentan la posibilidad de falsos negativos: orina diluida, poliuria, menores de dos años de edad (sobre todo cuando hay síntomas sin causa clara, o fiebre sin foco) y valorar cuando hay antecedente de antibioterapia o ingreso hospitalario en el mes previo (es más probable la infección por germen diferente de *E. coli*).

Los resultados positivos para nitritos y más aún para leucocitos y nitritos, orientan de un modo claro hacia el diagnóstico de ITU. Podría iniciarse el tratamiento en pacientes seleccionados, una vez que se ha recogido una muestra apropiada para urocultivo<sup>(5,9)</sup>.

### 3. Confirmación diagnóstica de ITU: urocultivo

En el diagnóstico de infección de orina el urocultivo es fundamental. Repetimos una vez más, no es correcto el diagnóstico de ITU sin un resultado positivo de un urocultivo cuantitativo, a partir de una muestra de orina recogida y procesada en condiciones óptimas<sup>(8)</sup>. No se considera válido el urocultivo positivo de bolsa perineal para el diagnóstico definitivo de ITU. Debe ser confirmado con una técnica más fiable (punción o cateterismo)<sup>(8)</sup>. Pero si el urocultivo a partir de una bolsa perineal es negativo, se descarta la infección de orina<sup>(8,9)</sup>.

¿Siempre es necesaria la confirmación diagnóstica por urocultivo?

Algunas guías consideran que en determinadas situaciones (paciente mayor de tres años con hallazgo simultáneo de nitritos y leucocitos en la tira reactiva de orina, o bien de piuria y bacteriuria en un examen microscópico) puede no ser necesario recoger urocultivo<sup>(6)</sup>. Mantienen su obligatoriedad en todos los niños menores de tres años, en los niños con afectación sistémica (independientemente de su

edad), cuando hay resultado positivo sólo para nitritos o sólo para leucocitos en la tira reactiva, en los casos de infección urinaria recurrente, si no hay respuesta al tratamiento en 24-48 horas, o cuando no hay correlación entre la clínica y las tiras reactivas.

Sin embargo, no solicitar urocultivo nos privaría del conocimiento del microorganismo responsable (y del antibiograma correspondiente), puede "banalizar" la ITU en la infancia y además, no confirmar la infección implica un riesgo de sobre-diagnóstico, que aunque sea pequeño si se estiman tanto leucocitos como nitritos, sitúa al paciente en la encrucijada anteriormente mencionada. Por tanto, tal como se refleja en la reciente Conferencia de Consenso y en los Protocolos de la AEP, hemos de mantener la recomendación de confirmar el diagnóstico de ITU a través del urocultivo.

### 4. Exámenes complementarios en fase aguda

El análisis de sangre (hemograma, creatinina, urea, iones y proteína C reactiva o procalcitonina) y las pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía renal) nos ofrecen parámetros que nos van a servir de ayuda para evaluar la probabilidad de implicación del riñón (pielonefritis aguda o PNA) y en la toma de decisiones cuando hay sospecha de mala evolución o de complicaciones. La localización de la infección tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que sólo las infecciones urinarias altas conllevan un riesgo de daño permanente del parénquima renal<sup>(3)</sup>.

La analítica sanguínea se considerará en función del grado de sospecha diagnóstica, la edad, la presencia de fiebre y la repercusión clínica (afectación general o clasificación de gravedad).

Muchos trabajos analizan tanto indicadores clínicos como analíticos de pielonefritis aguda, sin encontrar ningún parámetro con la suficiente sensibilidad y especificidad para permitir establecer un diagnóstico definitivo. Dicho de otro modo, ninguno de los parámetros clínico-analíticos actualmente en uso, confirma la existencia de una PNA, aunque orientan su diagnóstico. Tampoco la descartan<sup>(16,17)</sup>.

La procalcitonina podría ser el indicador de PNA con mayor rendimiento diagnóstico (también se ha relacionado su valor con la probabilidad de diagnosticar reflujo vesicoureteral<sup>(18)</sup>); pero su utilidad clínica aún está pendiente de validar<sup>(16)</sup>. Ante la sospecha firme de PNA, su confirmación sólo es posible a través de la realización de una gammagrafía renal con DMSA; pero es una técnica pocas veces disponible en fase aguda. La ecografía renal y de vías urinarias tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de PNA, pero es útil cuando hay sospecha de mala evolución o de complicaciones<sup>(3,6)</sup>.

## 5. Clasificación por “riesgo”

Es útil clasificar cada episodio de ITU, no sólo en cuanto a la gravedad, si no también en cuanto a la probabilidad de participación renal. Hablamos de “riesgo alto” de lesión renal (probabilidad importante de infección urinaria de vías altas o PNA) o de “riesgo bajo” de lesión renal (infección baja probable). Con esta estrategia se pretende incluir a todas las posibles pielonefritis en el grupo apropiado, a expensas de tratar, como tales, muchas infecciones de orina que no lo son. Algunos autores hablan de infección del tracto urinario no complicada para referirse a las infecciones de riesgo bajo<sup>(7)</sup>. Otros prefieren reservar el término de ITU complicada para aquellos casos que se acompañan de antecedentes de nefropatía o de anomalía urológica.

Para la clasificación de “riesgo” de participación renal hemos de tener en cuenta datos tanto de la anamnesis, como clínicos o analíticos. Consideramos:

- **Riesgo alto** de lesión renal si está presente alguno de los siguientes criterios:
  - Edad menor de 1 año, especialmente si menor de tres meses. En menores de tres meses se aconseja considerar siempre que es una infección alta (por el riesgo de bacteriemia<sup>(19)</sup>).
  - Sospecha clínico-analítica de PNA: fiebre > 38°C, clínica (dolor abdominal o en fosa lumbar, malestar general, vómitos y/o puñopercusión lumbar dolorosa); o parámetros bioquímicos (leucocitosis, aumento de PCR, o de procalcitonina).
  - Antecedente de nefropatía/uropatía.
- **Riesgo bajo** cuando no están presentes ninguno de los anteriores: niño afebril o febril (< 38°C) con buen estado general, criterios clínico-biológicos de infección urinaria de vías bajas, con tolerancia oral y familia colaboradora.

## ¿CÓMO TRATAR UNA INFECCIÓN DE ORINA?

El tratamiento inicial de un niño con ITU debe incluir medidas generales que se pueden iniciar mientras se espera la recogida de orina: antitérmicos y buena hidratación (ingesta abundante de líquidos). Se prefiere el paracetamol al ibuprofeno por el posible empeoramiento de la función renal que este fármaco puede producir<sup>(5)</sup>.

### 1. ¿Cuándo iniciar el tratamiento con antibióticos?

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de ITU, si el niño se clasifica como de riesgo alto, se aconseja iniciar la antibioterapia de modo empírico una vez recogida la mues-

tra para el urocultivo (sin esperar a su resultado). Aunque algunos trabajos no encuentran evidencias con respecto al beneficio de la antibioterapia temprana para reducir la posibilidad de daño renal (cicatrices)<sup>(20, 21)</sup>; en general, los datos actuales avalan que el inicio precoz del tratamiento reduce las complicaciones y secuelas renales asociadas a la infección. Quizás una vez que el riñón está infectado (pielonefritis aguda) en la aparición de cicatrices posteriores no influya el momento en el que se pauta el tratamiento con antibiótico (y dependa de otros factores, inflamatorios y genéticos); pero lo que también es cierto es que un inicio precoz del tratamiento puede evitar que la infección llegue al riñón, es decir, en las ITU febriles, el inicio precoz de la antibioterapia disminuye el porcentaje de hallazgos compatibles con PNA en las gammagrafías renales realizadas en fase aguda<sup>(22- 24)</sup>.

Por tanto, en el lactante febril con sospecha de ITU por las pruebas de cribado (perfil urinario positivo) está justificado el inicio del tratamiento antibiótico empírico precoz, después de la recogida de un urocultivo mediante la técnica adecuada<sup>(8)</sup>. También cuando sospechamos que se trata de una PNA, en niños de cualquier edad<sup>(25)</sup>.

En el niño clasificado como “de riesgo bajo” se admite la vigilancia clínica y esperar al resultado del urocultivo. No obstante, hay que individualizar, también puede iniciarse la antibioterapia empíricamente y suspender o continuar en función del urocultivo.

### 2. Vía de administración: ¿oral o parenteral?

En las ITU de vías bajas (cistitis) el tratamiento antibiótico se pauta por vía oral. En las infecciones altas o pielonefritis el tratamiento parenteral era la norma. Sin embargo, en la actualidad hay estudios que han demostrado que no hay diferencia entre el tratamiento oral o parenteral, incluso en lactantes, tanto en seguridad y eficacia, como en el riesgo de cicatrices renales a largo plazo<sup>(24)</sup>.

Por tanto, independientemente de la clasificación de riesgo (alto o bajo), en general el tratamiento se instaurará por vía oral y de modo ambulatorio. Aunque se sospeche una pielonefritis aguda, pueden tratarse desde el primer día con antibiótico oral en su domicilio los niños mayores de tres meses de edad. En los menores de esa edad, o en los casos de ITU febril con antecedente de reflujo vesicoureteral (RVU) de alto grado, o en los que presenten factores de riesgo asociados que aconsejen el ingreso hospitalario, el tratamiento inicial se pautará por vía intravenosa<sup>(8)</sup>. En algunas circunstancias, (rechazo familiar al ingreso, intolerancia oral, mal cumplimiento terapéutico) puede ser útil la ceftriaxona intramuscular inicial como alternativa a la hospitalización.

La recomendación de ingresar a los menores de tres meses o con afectación del estado general, se debe a criterios más relacionados con el riesgo de complicaciones generales (bacteriemia, urosepsis, vómitos, deshidratación) que con la posible localización de la infección<sup>(19)</sup>.

Una vez iniciado el tratamiento, sobre todo si se pautó la vía oral, hay que asegurar el contacto con el niño las primeras 48 horas para comprobar una adecuada evolución de su sintomatología y un correcto cumplimiento terapéutico. El tratamiento iniciado por vía endovenosa se puede cambiar a vía oral tras 24 horas de apirexia, excepto en los menores de tres meses de edad en los que se aconseja esperar hasta comprobar una buena respuesta clínica, la ausencia de obstrucción al flujo urinario, y se conozca el patrón de sensibilidad antibiótica del microorganismo causal<sup>(26)</sup>.

### 3. ¿Cuáles son los criterios de ingreso hospitalario?

Los principales criterios de ingreso hospitalario son la necesidad de administración del tratamiento por vía endovenosa, o la clasificación de gravedad<sup>(3)</sup>. Por tanto, la sospecha clínica y/o analítica de pielonefritis aguda, a cualquier edad, es un criterio relativo de ingreso. Para decidir si son necesarios los cuidados en el nivel hospitalario, más que el diagnóstico, hay que considerar la edad (neonatos y menores de tres meses de edad), pero sobre todo la gravedad del niño, la dificultad para el tratamiento oral (vómitos, no tolerancia a líquidos), la respuesta inadecuada al tratamiento pautado, o la incertidumbre en cuanto a los cuidados ambulatorios (dudas con el cumplimiento terapéutico, la implicación familiar, o no seguridad de control a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento). Tener en cuenta también, antecedentes de inmunodeficiencia, uropatía o nefropatía grave (reflujo de alto grado o alteración de la función renal)<sup>(5, 8)</sup>.

### 4. ¿Qué antibiótico es el más apropiado?

Aunque lo ideal es elegir según el antibiograma, en general (sobre todo cuando el niño tiene aspecto de "enfermo", o sospechamos una pielonefritis aguda) se hará de modo empírico. Nuestra elección dependerá por un lado del conocimiento de las bacterias protagonistas y sus resistencias, por otro de la situación clínica (nivel de riesgo renal: alto o bajo y clasificación de gravedad) y también de la historia previa del paciente. El antecedente de antibioterapia, hospitalización o anomalías urinarias incrementa el riesgo de que el agente etiológico sea resistente a los antibióticos de uso habitual<sup>(27)</sup>.

Las ITU, en la infancia, son infecciones vía ascendente (excepto en el periodo neonatal, que pueden ser de origen

hematógeno) en las que *Escherichia coli* tiene el mayor protagonismo (80% de los casos)<sup>(27)</sup>. Le siguen en frecuencia *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y *Enterococcus faecalis*. Otros gérmenes, como *Pseudomonas aeruginosa* o *estafilococos*, son más raros. Se ha demostrado la asociación de las ITU por bacterias diferentes de *E. coli*, con anomalías del tracto urinario (reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, obstrucción, hipospadias o displasia renal)<sup>(28)</sup>. La exposición previa a antibióticos o el antecedente de hospitalización aumenta la probabilidad de infección por microorganismos diferentes de *E. coli*<sup>(27)</sup>.

En nuestro medio *E. coli* presenta una alta tasa de resistencias (hasta del 40-50%) para ampicilina, amoxicilina y trimetoprim-sulfometoxazol. En algunas áreas amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de primera generación presentan porcentajes de resistencia crecientes que pueden comprometer su uso empírico<sup>(27)</sup>. *Proteus mirabilis* tiene un perfil de sensibilidad similar al de *E. coli*.

A pesar de que no hay estudios que permitan distinguir un determinado antibiótico como el mejor, diferentes guías clínicas proponen a determinados antibióticos como los más apropiados para el tratamiento empírico inicial en función del tipo de infección (cistitis o PNA) y de la vía de administración elegida<sup>(6,8)</sup>.

#### 4.1. Tratamiento vía oral

Pueden utilizarse diferentes antibióticos; pero en función de las circunstancias clínicas y del riesgo renal algunos son más adecuados que otros. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación (cefixima, ceftibuteno o cefpodoxima, por ejemplo) y amoxicilina-clavulánico son una buena opción cuando se sospecha una ITU de vías altas<sup>(24)</sup>. Sin embargo, únicamente cefixima y amoxicilina-clavulánico tienen estudios de eficacia demostrada por vía oral para el tratamiento de una PNA o una ITU febril<sup>(9)</sup>. Además, sólo amoxicilina-ácido-clavulánico permite cubrir un eventual, aunque poco frecuente Gram positivo como *Enterococcus faecalis* (más en neonatos y lactantes pequeños).

Las cefalosporinas de primera generación (por ejemplo cefadroxilo y cefalexina) fosfomicina y nitrofurantoína, son antibióticos que pudieran ser una alternativa válida en algunos casos concretos; pero, por su perfil, es preferible utilizarlos para las infecciones de vías bajas. El trimetoprim-sulfometoxazol, por el alto índice de resistencias, sólo debe emplearse para cistitis cuando hay susceptibilidad demostrada en el antibiograma.

En nuestro país, para el tratamiento empírico vía oral de las ITU en los menores de dos años de edad (aunque se sospeche cistitis), o en aquellos con ITU de riesgo alto, se proponen como de primera elección una cefalosporina de ter-

cera generación (preferentemente cefixima, siendo la primera dosis a 16 mg/kg y después a una dosis diaria de 8 mg/kg), o amoxicilina-clavulánico en aquellas zonas con bajos porcentajes de resistencias<sup>(8,9)</sup>. En algunos casos puede usarse una pauta de antibioterapia parenteral ambulatoria (vía IM) durante uno o más días (hasta apirexia), con una dosis diaria de ceftriaxona o aminoglucósido (gentamicina o tobramicina), seguida de antibioterapia oral<sup>(8)</sup>.

En niños mayores de 2 años con ITU de riesgo bajo (cistitis) como primera elección podemos optar por amoxicilina-clavulánico, nitrofurantoína, fosfomicina, o fosfomicina-trometanol. Las cefalosporinas orales, sobre todo las de 1ª generación, son una buena alternativa<sup>(8,9)</sup>.

#### 4.2. Tratamiento intravenoso

Son válidas tanto los aminoglucósidos como las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). La seguridad y comodidad de la gentamicina intravenosa en dosis única diaria hacen de ésta una pauta atractiva y eficaz. Tanto cefalosporinas como gentamicina, deben asociarse a ampicilina en pacientes menores de 2 meses de edad con ITU febril (salvo que la tinción de Gram no observe cocos grampositivos)<sup>(8)</sup>.

### 5. Evaluación y duración del tratamiento

En las primeras 48-72 horas hay que controlar la evolución del paciente. La fiebre suele desaparecer en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento y en la mayoría a las 48 horas. El resto de manifestaciones clínicas también han de mejorar tras 48 horas de tratamiento.

Si la respuesta clínica es favorable y el germen del urocultivo sensible al antibiótico pautado, no es necesario ningún cultivo de control posterior. Varios estudios muestran la nula rentabilidad del urocultivo de control postratamiento cuando la evolución ha sido correcta<sup>(8)</sup>.

Cuando tras 48 horas de tratamiento la evolución clínica no es adecuada se ha de consultar la sensibilidad del germen responsable según antibiograma y solicitar un nuevo urocultivo. Asimismo, se ha de reevaluar al paciente y valorar un cambio de tratamiento. En función de la situación, también puede estar indicada una ecografía renal para descartar complicaciones agudas (absceso parenquimatoso, uropatía obstructiva).

La duración recomendada para la antibioterapia, varía en función de la localización de la infección. Para los casos clasificados como de riesgo alto, se acepta como correcto un tratamiento de 7-14 días. En los que reciben medicación intravenosa puede pasarse a la vía oral a los 3-4 días, o a las 24 horas de apirexia<sup>(8,9)</sup>.

En aquellos con una ITU de vías bajas la duración habitual de la antibioterapia es de 5-7 días. Pautas más cortas de 3-5 días, en niños de 3 meses de edad a 18 años (clasificados como de riesgo bajo, sin afectación general, afebriles, sin historia de anomalías urinarias y con los mismos antibióticos) tienen eficacias similares a pautas más prolongadas<sup>(29)</sup>. No se considera adecuado el tratamiento en pautas cortas de menos de 3 días o con dosis únicas<sup>(8,9)</sup>.

### PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN DE ORINA EN LA INFANCIA

En el pasado, la infección de orina se asoció con complicaciones agudas y compromiso renal posterior. En nuestros días, gracias a un mejor diagnóstico y al tratamiento antibiótico, es poco probable que un niño desarrolle dichas complicaciones agudas durante una infección de orina. El pronóstico a largo plazo es más difícil de evaluar. Aunque diferentes estudios aportan cifras de daño renal (cicatrices) con el antecedente de infección previa, no conocemos la frecuencia real de secuelas (hipertensión arterial y/o insuficiencia renal), ni los factores que las hacen más probables. Se supone que la existencia de anomalías nefrourológicas previas, el desarrollo de cicatrices tras el episodio de ITU, o las infecciones de orina recurrentes, son datos que influyen en el riesgo de complicaciones crónicas.

#### 1. Cicatrices renales

La gammagrafía renal (DMSA) es la técnica que detecta con mayor fiabilidad tanto la implicación renal (pielonefritis), como la presencia de cicatrices renales (defectos de captación) cuando se realiza pasados los 6 meses del episodio de ITU. La frecuencia de daño renal (en el DMSA tardío) oscila entre el 5% y el 22% de los niños que padecen un primer episodio de ITU, según diferentes estudios y países<sup>(6,9,30)</sup>.

##### 1.1. ¿Qué factores influyen en el desarrollo de cicatrices renales tras una infección de orina?

Sabemos qué variables influyen en la incidencia de cicatrices en el DMSA tardío tras un episodio de pielonefritis aguda (Tabla II); pero no conocemos realmente qué circunstancias determinan que en unos casos se produzca daño renal tras la infección y en otros no.

En el DMSA que se realiza meses después de una ITU de vías altas es más probable encontrar cicatrices renales en función del germen responsable de la infección (bacterias diferentes de *Escherichia coli*), la edad en el primer episodio

**TABLA II.** "CATEGORIZACIÓN" DE LAS ITU EN LA INFANCIA: VARIABLES A CONSIDERAR EN EL SEGUIMIENTO POSTERIOR A UNA INFECCIÓN.

Nos referimos a aquellos factores que en diferentes trabajos han mostrado asociación o mayor probabilidad para una evolución adversa, o para un hallazgo patológico en las pruebas de imagen<sup>(6,20,28,31,32,36-40)</sup>. Pueden ser de ayuda para seleccionar las intervenciones más adecuadas a cada caso; aunque su fuerza de asociación o capacidad predictiva aún no ha sido evaluada. DMSA: gammagrafía renal. RVU: reflujo vesicoureteral.

**Tipo de ITU:**

- ITU atípica: aquella que cursa con afectación general, o fiebre más de 48 horas con tratamiento adecuado, o con flujo urinario escaso (elevación de creatinina o baja capacidad de concentración urinaria) o que es debida a un germen diferente de *Escherichia coli*. También si precisó ingreso hospitalario.

**Factores de riesgo para la presencia de cicatrices renales en el DMSA diferido o tardío (más de 6 meses tras la ITU):**

- ITU por gérmenes diferentes de *E. coli*.
- Edad en el episodio de ITU: < 6 meses.
- ITU con procalcitonina y/o IL-8 elevadas.
- Antecedente familiar de infecciones de orina, o de RVU.
- ITU recurrente (febril).
- Presencia de anomalías de las vías urinarias: RVU > III (es decir grados IV y V), duplicidad, o anomalías obstructivas.

**Factores asociados con mayor probabilidad de CUMS patológica (presencia de anomalías de las vías urinarias):**

- Historia familiar de reflujo, o de patología de la vía urinaria.
- ITU por no-*E. coli*.
- Trastorno miccional sugerente de patología: chorro miccional pobre o débil, chorro fraccionado "en staccato", esfuerzo para iniciar o mantener la micción y retención urinaria (incontinencia con residuo postmiccional y aumento de la capacidad vesical para su edad).
- DMSA con alteraciones tras un primer episodio de ITU.
- Hallazgo de anomalías en la ecografía (dilatación de la vía excretora, riñones pequeños, con cicatrices, o atróficos).

**Factores de riesgo para las infecciones de orina recurrentes:**

- Edad: lactantes.
- Sexo: niñas (en lactantes no hay diferencia).
- Intervalo: primeros meses post-ITU.
- Número de episodios (mayor probabilidad de recurrencias cuando ya hubo infecciones previas).
- RVU grado III, o mayor.
- Trastorno miccional.
- Estreñimiento.
- Obstrucción urinaria.
- Presencia de cicatrices renales.

**Colaboración de la familia (diagnóstico precoz de nuevos episodios de ITU, control de factores que predisponen a las recurrencias: estreñimiento, trastornos miccionales).**

(menores de 6 meses de edad), gravedad del episodio (más frecuencia de daño en el grupo que precisó ingreso hospitalario), la herencia (antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral, o de ITU), las recurrencias, la presencia de anomalías de las vías urinarias (sobre todo reflujo de grado III y mayor) o el retraso en el diagnóstico y tratamiento (que favorece la probabilidad de implicación renal en la fase aguda de la infección; pero no en la formación de cicatrices)<sup>(6,20,31,32)</sup>.

**1.2. ¿Quién encontró a quién: la cicatriz o el DMSA?**

Se sabe que la pielonefritis aguda (PNA) puede producir daño renal, pero hay casos con cicatrices renales que no tienen antecedentes de PNA<sup>(6)</sup>; por tanto, cuando en una gammagrafía renal (DMSA) se detecta un defecto de captación cabe preguntarse si esa cicatriz es secundaria al episodio de ITU o por el contrario se trata de una cicatriz previa a la infección. Podemos, entonces, distinguir dos tipos de cicatrices en el DMSA: las congénitas o primarias (que serían el resul-

tado de una displasia de origen prenatal o asociadas a una uropatía obstructiva y pueden estar determinadas por una influencia genética) y las adquiridas (post-infecciosas, con o sin RVU)<sup>(33)</sup>. Parece que las lesiones parenquimatosas evidenciadas por la gammagrafía renal realizada tras más de seis meses de un primer episodio de ITU son de origen prenatal en un porcentaje importante de casos (puede que un 40-70% sean cicatrices previas al episodio de ITU), siendo esto más probable en niños que en niñas y también en los que tenían reflujo de grado moderado-alto (> III)<sup>(33,34)</sup>.

La importancia que el reflujo, por si mismo, pueda tener en la génesis de cicatrices renales tras una infección de orina es una cuestión aún no completamente resuelta. Hoy se prefiere el término de “nefropatía cicatricial”, en lugar del clásico “nefropatía por reflujo”<sup>(10)</sup>. Las cicatrices renales pueden ocurrir en niños sin RVU y no todos los niños con RVU (incluso aquellos con alto grado) tienen cicatrices. En general se puede mantener que no hay correlación entre la presencia de reflujo (sobre todo el de grado leve-moderado) y el hallazgo de cicatrices renales tras un primer episodio de ITU febril y que, probablemente, la persistencia de cicatrices es independiente de la presencia de reflujo<sup>(30,35,36)</sup>. Sin embargo, no todos los casos se ajustan a estas afirmaciones. Los reflujos de grado III-IV-V sí se asocian a mayor probabilidad de daño renal<sup>(36-38)</sup>. Queda aún por aclarar el papel de estos reflujos de grado alto-moderado. En unos casos, sobre todo en niños, las cicatrices asociadas pueden ser previas a la infección (cicatrices congénitas, primarias o displásicas); en otros (más frecuentemente en niñas y siendo el reflujo un factor coadyuvante) la propia infección e inflamación renal pueden tener un papel más importante (cicatrices adquiridas post-infecciosas)<sup>(37)</sup>.

## 2. Infecciones de orina recurrentes

Una vez curada una infección de orina, un número importante de pacientes volverán a presentar nuevos episodios de ITU. La frecuencia de infecciones de orina recurrentes varía según diferentes estudios entre el 12 y el 35%<sup>(5)</sup>. Estas recurrencias influyen en el pronóstico, ya que, por un lado a menudo se originan por gérmenes resistentes a los antibióticos<sup>(39)</sup>, por otro suponen, si son febriles, una nueva opción para el daño renal y además, pueden alertar sobre algún factor subyacente que facilite el desarrollo de ITU.

Entre los diferentes factores de riesgo para las infecciones de orina recurrentes (Tabla II) destacar<sup>(31,39)</sup>:

- El intervalo tras la infección (el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 2-6 meses siguientes a una primera ITU; a mayor intervalo de tiempo desde el primer episodio, menor probabilidad).

- El número de episodios previos de ITU (la frecuencia de recurrencias se correlaciona directamente con el número de episodios previos de ITU).
- El reflujo vesicoureteral (RVU) de grado alto-moderado (con RVU de grado III-V la probabilidad de recurrencia es mayor cuando hay lesión DMSA asociada que cuando no la hay)<sup>(39)</sup>.
- Y los trastornos miccionales.

## 3. Complicaciones crónicas y secuelas

No conocemos adecuadamente la frecuencia de secuelas atribuibles a una pielonefritis, ni los factores que las facilitan. Sabemos que el antecedente de ITU en la infancia es un factor que puede influir en la aparición de HTA y/o insuficiencia renal en la adolescencia y edad adulta. Sin embargo, no hay estudios amplios que examinen adecuadamente los riesgos y complicaciones a largo plazo de las ITU en la infancia<sup>(6)</sup>. En el registro de causas de insuficiencia renal terminal en España y en otros países de nuestro entorno (Unión Europea y Estados Unidos de América), algo menos del 30% de los niños figuran como enfermos por pielonefritis asociada a RVU y uropatía obstructiva<sup>(9)</sup>. Sin embargo, los datos de estos registros pueden mezclar bajo un mismo término diferentes enfermedades<sup>(10)</sup>. En muchos casos pueden influir factores congénitos (displasia-hipoplasia renal). Los datos de HTA en la población adulta pueden ser difíciles de interpretar, dado que intervienen múltiples circunstancias, desde hábitos de consumo y factores familiares, hasta diferentes enfermedades (endocrinológicas, renales, cardiovasculares), pasando por el síndrome metabólico. Con las referencias actuales, no podemos establecer de un modo exacto el riesgo real de HTA y/o insuficiencia renal como consecuencia de infección urinaria previa, aunque parece que el peligro es globalmente bajo, siendo naturalmente mayor en los casos con daño renal más extenso<sup>(6)</sup>. Estudios de seguimiento en Suecia sobre una cohorte de 1.221 niños con una primera infección de orina, muestran que las cicatrices unilaterales, tras 20 años de seguimiento, no afectan al filtrado glomerular y no modifican el riesgo de HTA (con respecto a grupos de control)<sup>(41, 42)</sup>.

## ¿ES NECESARIO REALIZAR SEGUIMIENTO MÉDICO TRAS UN PRIMER EPISODIO?

### 1. Estudios de imagen

Diferentes técnicas se han indicado tras un primer episodio de infección de orina en la infancia (principalmente ecografía, gammagrafía y cistografía). Cada una de ellas

ofrece tanto ventajas como inconvenientes. Varios estudios han cuantificado la validez de las distintas pruebas de imagen para el diagnóstico de anomalías renales o de la vía urinaria. Destaca la revisión sistemática de Whiting P et al, en la que se evalúa su capacidad para identificar la localización de las ITU y para diagnosticar RVU, cicatrices u otras anomalías renales<sup>(43)</sup>.

### 1.1. Ecografía

Aunque con una sensibilidad variable para la detección de patología, por su inocuidad y accesibilidad, la ecografía renal y del tracto urinario es la prueba más recomendada como estudio a realizar en primer lugar en un niño con un primer episodio de ITU confirmada. Se considera una prueba con capacidad diagnóstica media, que a pesar de su escasa sensibilidad para el diagnóstico de PNA, puede ser útil durante el episodio agudo si se sospechan complicaciones (absceso renal, obstrucción)<sup>(9,44)</sup>. También hay que subrayar su validez para la identificación de la vía urinaria dilatada y para otras alteraciones renales (localización, forma, número anormal)<sup>(9,44)</sup>. En cuanto a la detección de cicatrices renales, la ecografía es fiable cuando encuentra hallazgos compatibles; pero no tiene un cociente de probabilidades negativo adecuado, es decir, con una ecografía normal puede haber cicatrices<sup>(43)</sup>.

En los últimos años, los controles prenatales incluyen ecografías periódicas de alta sensibilidad. Algunos autores postulan que con una ecografía prenatal normal en el tercer trimestre, se puede prescindir de la ecografía tras una primera ITU<sup>(45)</sup>. Pero, aunque una ecografía prenatal normal disminuye la probabilidad de hallazgos en la ecografía posnatal, dicha disminución no es estadísticamente significativa; dicho de otro modo, una ecografía prenatal negativa no altera de manera importante la probabilidad de detectar una anomalía en la ecografía posnatal tras una ITU<sup>(46)</sup>.

### 1.2. Gammagrafía

La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio-99m (DMSA) es la prueba “patrón oro” para estimar la función renal diferencial y la afectación parenquimatosa, tanto en la fase aguda de una ITU (confirmación de pielonefritis), como en la fase tardía (más de 6 meses postinfección, para detectar cicatrices renales)<sup>(43,44)</sup>.

En niños de dos años o menos de edad, tras un primer episodio de ITU febril, la ausencia de lesiones renales en el DMSA realizado en la primera semana, o durante los tres meses posteriores, se correlaciona con normalidad de la cistografía (CUMS) o con reflujo de bajo grado y sin riesgo de cicatriz durante los dos años de seguimiento<sup>(47,48)</sup>. Por el

contrario, el DMSA patológico en fase aguda se asocia con RVU significativo (grados III-V) y con mayor riesgo de recurrencia y de cicatriz a los 2 años<sup>(9)</sup>. De modo que se puede afirmar que un DMSA renal normal (en la primera semana de la primera ITU febril) disminuye la probabilidad de tener reflujo y prácticamente descarta la posibilidad de tener un RVU de alto grado<sup>(47,49)</sup>. Basándose en estos datos algunas guías afirman que tras un primer episodio de ITU febril, independientemente de la edad del paciente, una ecografía renal y un DMSA normales (y sin antecedentes de anomalías estructurales del tracto urinario) excluyen la indicación de realizar una cistografía<sup>(6,9)</sup>.

### 1.3. Cistouretrografía miccional seriada (CUMS)

Durante décadas la cistografía ha sido una de las pruebas imprescindibles, de modo que se indicaba ante todo episodio de ITU en la infancia. Sin embargo, en los últimos años se han ido acumulando evidencias que apuntan hacia un manejo más conservador<sup>(30,44)</sup>. Aunque no existen recomendaciones uniformes entre las distintas guías existentes, en general, las pautas actuales ya no contemplan la recomendación sistemática de realizar una CUMS en todo lactante y preescolar con un primer episodio confirmado de ITU. Cuando está indicada, puede realizarse durante la fase de tratamiento de la ITU, contrariamente a pautas previas en las que se recomendaba diferir la exploración a las 4-6 semanas posteriores<sup>(9)</sup>. Se aconseja limitar su indicación a los casos que tras una valoración inicial (en la que pueden estar incluidas algunas pruebas como la ecografía y el DMSA) presentan datos o circunstancias asociadas con anomalías nefrourológicas (Tabla II, factores asociados con CUMS patológica).

## 2. Nuevos tiempos, nuevas pautas

Hace décadas se formuló la teoría según la cual las anomalías urinarias pueden predisponer a infecciones recurrentes o a la aparición de daño renal permanente. De otro lado la propia infección a través del desarrollo de cicatrices renales, puede condicionar secuelas a largo plazo. Esta asociación entre malformación (siendo el reflujo vesicoureteral el mayor protagonista) e infección urinaria llevó a afirmar que “todo niño con un primer episodio de infección urinaria debe ser sometido a evaluación de las vías urinarias mediante estudios de imagen”. Se suponía que la detección precoz y el tratamiento (médico y/o quirúrgico) del RVU podrían evitar la aparición de nuevos episodios de infección y la progresión de la nefropatía. Esta hipótesis originó unos protocolos muy bien estructurados para el estudio y seguimiento posteriores a un primer episodio de ITU, en los que la cistografía ocupaba una posición central<sup>(46)</sup>. Sin

**TABLA III.** SEGUIMIENTO TRAS UNA PRIMERA ITU. PRUEBAS DE IMAGEN: ESTRATEGIAS CONSERVADORAS.

Resumen de las recomendaciones de la guía elaborada por el Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)<sup>(7)</sup>; y de las propuestas para las pruebas de imagen recogidas en los protocolos de Nefrología, de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para la infección urinaria en el niño<sup>(9)</sup>.

CCHMC	AEP
Ecografía y DMSA (tardío) en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- todos los niños,</li> <li>- niñas de menos de 36 meses,</li> <li>- niñas de 3-7 años con ITU febril.</li> </ul>	Ecografía en todos los menores de 15 años con ITU. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si menor de 2 años con ITU febril, también DMSA tardío.</li> </ul>
Si DMSA patológico: CUMS. En niñas mejor cistografía isotópico.	En los < 2 años, con ITU febril, CUMS si ecografía o DMSA alterados.
No pruebas y vigilar nuevos episodios en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niñas de más de 3 años con ITU no febril, y</li> <li>- niñas de más de 7 años (pero si ITU febril considerar ecografía y DMSA).</li> </ul>	No más pruebas si ecografía inicial normal. Vigilar ITU recurrente. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si nuevos episodios investigar RVU (CUMS) y daño renal (DMSA tardío).</li> </ul>

embargo, aunque conocemos la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen habituales (se encuentran anomalías, tales como hidronefrosis, obstrucción, duplicidad, o reflujo vesicoureteral, en un 10-75% de casos, según diferentes estudios y con mayor frecuencia en los más pequeños), la evidencia con respecto a la efectividad clínica de detectar dichas anomalías no es buena<sup>(6,30,50)</sup>. Por ejemplo, hoy los estudios señalan que el RVU, sobre todo el de grado I-III (que es el más frecuente), no es importante ni para condicionar daño renal, ni para predisponer a infecciones recurrentes. La utilidad de la quimioprofilaxis también está cuestionada. Además, el tipo de tratamiento del RVU (médico o quirúrgico) no influye en su pronóstico (con excepción del tratamiento quirúrgico de los reflujo grado IV y V, que disminuye las pielonefritis de repetición; aunque sin evidencia de que afecte a la progresión del daño renal)<sup>(8)</sup>.

Recientemente se han publicado varias estrategias para el estudio posterior a un primer episodio de ITU en la infancia. Podemos resumirlas en dos extremos, por un lado, las opciones más conservadoras, que proponen un mínimo de exploraciones en todos los casos y un nivel mayor en los pacientes con algún dato concreto (Tabla III)<sup>(5,7,9)</sup>. Por otro, las iniciativas más innovadoras, que limitan el número de pruebas en función de una serie de factores de riesgo, e incluso plantean no realizar estudio alguno cuando no hay "riesgo" (Tabla IV)<sup>(6,8)</sup>. Estas últimas pautas proponen una estrategia individualizada, considerando el nivel de riesgo de cada paciente (según edad, presencia de criterios de ITU grave o "atípica", antecedente de ITU recurrente y/o la historia familiar de uropatía o de reflujo vesicoureteral).

### 3. Hacia un nuevo modelo

Los protocolos clásicos aplicados de modo sistemático tras un episodio de ITU en la infancia nos han llevado a diagnósticos (reflujos de bajo grado, principalmente) que la evidencia más reciente cataloga como "hallazgos no relevantes", ya que no han sido útiles para desarrollar intervenciones capaces de prevenir ni las ITU recurrentes, ni la formación de cicatrices renales<sup>(46)</sup>. Las últimas guías publicadas limitan el número de pruebas, e incluso plantean no realizar ninguna en mayores de tres años. Sin embargo, en algunos casos, si serán necesarios tanto exploraciones complementarias como seguimiento médico. Las pruebas deberían ser sólo aquellas que, con una adecuada estimación de riesgos y costes, nos llevaran a cambios en el manejo clínico beneficiosos para el paciente y que supusieran un mejor pronóstico<sup>(5,8)</sup>. Frente a la estrategia de estudio sistemático, parece que una estrategia personalizada según el nivel de riesgo (en función de la información disponible para un paciente concreto) debería ser la opción más adecuada. El reto es clasificar adecuadamente cada caso. Algunos criterios de clasificación del riesgo también carecen de evidencias fuertes, así por ejemplo, la "gravedad" de la infección (ITU atípica) puede no ser un buen predictor de daño renal, ya que su ausencia no elimina de un modo estadísticamente adecuado el riesgo de cicatriz<sup>(51)</sup>.

#### 3.1. ¿Cuáles son los puntos básicos a considerar?

Localizar la infección podría ser el primer paso en el estudio de las infecciones de orina en la infancia. La ITU baja no afecta al riñón y por tanto, no causa daño renal. Los niños con ITU baja no precisan de más estudios<sup>(4)</sup>. No obstante

**TABLA IV.** SEGUIMIENTO TRAS UNA PRIMERA ITU. PRUEBAS DE IMAGEN: ESTRATEGIAS INDIVIDUALIZADAS.

Resumen de las recomendaciones de la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y de la Conferencia de Consenso<sup>(6,8)</sup>. Las pruebas habituales son la ecografía renal y vesical, la gammagrafía (DMSA) diferida o tardía (pasados 6 meses de la infección) y la cistografía (CUMS). En cada caso evaluar edad, tipo de ITU y factores asociados. Se considera ITU atípica la que cursa con persistencia de fiebre a las 48 h de tratamiento adecuado, con flujo urinario escaso (elevación de creatinina o baja capacidad de concentración urinaria) o que es debida a un microorganismo diferente de *E. coli*. Se considera ITU recurrente cuando hay dos o más episodios de ITU con síntomas o signos, o tres o más ITU sin síntomas o signos.

	Buena evolución	ITU atípica	ITU recurrente
Menor de 6 meses:			
- Ecografía	Sí	Sí	Sí
- DMSA	Opcional <sup>2</sup>	Sí	Sí
- CUMS	No <sup>3</sup>	Sí	Sí
De 6 meses a 3 años <sup>1</sup> (sin control):			
- Ecografía	Opcional <sup>2</sup>	Sí	Sí
- DMSA	Opcional <sup>2</sup>	Sí	Sí
- CUMS	No <sup>3</sup>	No <sup>3</sup>	No <sup>3</sup>
Mayor de 3 años <sup>1</sup> (hay control):			
- Ecografía	No	Sí	Sí
- DMSA	No	Opcional <sup>2</sup>	Sí
- CUMS	No <sup>3</sup>	No <sup>3</sup>	No <sup>3</sup>

<sup>1</sup>En el límite de edad de los tres años interesa principalmente la capacidad para controlar la micción.

<sup>2</sup>Algunas pruebas que la guía del NICE considera como no indicadas, para la Conferencia de Consenso pueden solicitarse de modo "opcional", en función de las circunstancias individuales.

<sup>3</sup>La cistografía (CUMS) puede estar indicada de modo selectivo cuando hay hallazgos patológicos en la ecografía o en el DMSA, o cuando factores de riesgo como historia familiar de reflujo o de uropatía, ITU por no-*E. coli*, o trastorno miccional sugerente de patología: chorro miccional pobre o débil, fraccionado "en staccato", esfuerzo para iniciar o mantener la micción y retención urinaria (incontinencia con residuo postmiccional y aumento de la capacidad vesical para su edad)

puede ser prudente solicitar una ecografía renal tras el primer episodio de cistitis y valorar la presencia de factores que predispongan a las recurrencias, sobre todo en los más pequeños<sup>(5)</sup>. La gammagrafía renal (DMSA) realizada en fase aguda es la prueba que con mayor fiabilidad localiza la infección<sup>(4)</sup>; sin embargo pocas veces se realiza los primeros días del episodio y nos apoyamos en marcadores clínico-analíticos de riesgo para clasificar el episodio de ITU. Como ya

se mencionó, la procalcitonina sérica elevada, quizás pueda ser el parámetro analítico con mayor validez para el diagnóstico de PNA y también puede ser un predictor altamente significativo para el reflujo vesicoureteral<sup>(16)</sup>; de modo que su ausencia puede considerarse como de bajo riesgo para RVU y evitar la CUMS<sup>(52)</sup>.

Una vez superada la fase aguda, la posibilidad de daño renal es el segundo punto a tener en cuenta. La presencia de cicatrices renales se considera el factor más importante a tener en cuenta para seleccionar a la población con probabilidad (aún no bien evaluada) de desarrollar secuelas a largo plazo<sup>(30)</sup>. Por último, valorar que tipo de anomalías o factores de riesgo queremos descartar es el tercer punto a considerar. Con las referencias actuales ya no es adecuado "perseguir" al RVU de bajo grado<sup>(34)</sup>.

### 3.2. Diseño de un nuevo modelo de enfoque de las ITU en la infancia

Aunque no hay un consenso firmemente establecido sobre que pruebas aconsejar tras un primer episodio de ITU, las nuevas pautas limitan el número de exploraciones a solicitar. La ecografía renal y del tracto urinario, por su accesibilidad e inocuidad, es una prueba atractiva. A menudo se sitúa como primer nivel en el árbol de decisiones. Sin embargo hay que conocer sus limitaciones, ya comentadas. Otras pruebas, pueden estar indicadas si la historia clínica así lo sugiere. Las referencias más recientes avalan esta actitud; pero aún hay preguntas por contestar. No conocemos si las nuevas pautas más restrictivas esconden algún peligro al situarse al otro extremo del péndulo. En una carta al editor en la que incluyen un mínimo estudio, que compara pequeños grupos de pacientes seguidos con el protocolo tradicional comparándolos retrospectivamente, con las actuales estrategias, no encuentran diferencias en cuanto a los diagnósticos "perdidos"<sup>(53)</sup>. Nuestra actitud ha de ser prudente, evitando pruebas y seguimientos innecesarios, pero a la vez alerta, valorando en cada caso todas aquellas circunstancias que apunten hacia una evolución o pronóstico desfavorable.

Es necesario desarrollar un nuevo modelo de enfoque para las ITU en la infancia. No todos los casos son iguales. La mayoría serán episodios únicos y posiblemente sin repercusión futura. Pero un grupo importante de niños tendrán particularidades que les predispongan hacia las recurrencias y/o el daño renal. Por tanto, una estrategia individualizada parece lo más oportuno. Sin embargo aún no tenemos suficientes estudios para conocer adecuadamente qué datos hay que tener en cuenta para el seguimiento posterior a un episodio de ITU.

De momento, quizás la mejor aproximación hacia ese nuevo modelo sea establecer una valoración o categoriza-

ción de cada caso en el que nos preguntemos por la presencia o no, de todas aquellas características que pueden asociarse a un peor pronóstico (Tabla II). Cuando no hay datos de “riesgo” (ITU simple y sin factores asociados de riesgo, ni para cicatrices renales, ni para CUMS patológica) podría plantearse una actitud expectante, sin pruebas de imagen, vigilando la posibilidad de nuevos episodios, o de trastornos miccionales asociados. En los casos desfavorables (ITU atípica, recurrente o con factores de riesgo) sí serán necesarios tanto pruebas complementarias, como medidas para tratar o evitar los factores perjudiciales.

#### 4. Seguimiento clínico

Una vez superada la infección y tras valorar la indicación o no de pruebas de imagen, ¿es necesario un seguimiento médico de todos los niños tras su primer episodio de ITU?

Las guías actuales no recomiendan ningún control en aquellos casos en los que no se consideró necesaria ninguna exploración complementaria y tampoco en los que las pruebas de imagen fueron normales. No obstante el riesgo de recurrencia obliga a advertir a los padres para que consulten ante cualquier signo o síntoma sugerente de infección, así como vigilar la posibilidad de estreñimiento o de trastornos miccionales asociados<sup>(6)</sup>.

Los urocultivos de control no se aconsejan, excepto si hay síntomas sugestivos o en los episodios febriles sin foco. Diferentes estudios muestran una rentabilidad casi nula (si no están guiados por la clínica) de los urocultivos, tanto una vez iniciado el tratamiento del episodio, como en la fase de seguimiento<sup>(4,5)</sup>. Por otro lado, la bacteriuria asintomática, en general, no debe tratarse<sup>(9)</sup>.

Cuando hay recurrencias, o anormalidad en las pruebas (principalmente cicatrices renales o RVU de alto grado), sí es necesario un seguimiento. Hay que poner atención a la presencia de circunstancias que predispongan a la ITU recurrente y valorar la conveniencia de pruebas de imagen y de controles periódicos (peso, talla, TA y estudio de proteinuria). En los casos más complejos (diagnóstico de anomalías nefrourológicas, RVU grado III o mayor, PNA recurrente, cicatriz renal extensa o daño renal bilateral, alteración de la función renal, presencia de hipertensión arterial o proteinuria, o trastorno miccional que no responde al tratamiento habitual) se debe consultar con Nefrología pediátrica o con Urología Infantil<sup>(6,9)</sup>.

#### 5. Prevención de las infecciones de orina

Ya se ha mencionado la frecuencia de nuevos episodios de ITU tras una primera infección de orina y también los

factores o circunstancias que se asocian con una mayor posibilidad de recurrencia después de una infección de orina (Tabla II). ¿Qué podemos hacer para disminuir o evitar estas recurrencias?

##### 5.1. Profilaxis antibiótica (quimioprofilaxis).

###### ¿Cuándo está indicada?

Durante años se postuló que el uso de antibióticos a dosis bajas, de modo preventivo (quimioprofilaxis) podía ser útil para disminuir el número de nuevos episodios de ITU y por tanto contribuir a minimizar el posible daño renal asociado con cada infección. Sin embargo, las indicaciones de dicha quimioprofilaxis, la elección del antibiótico más adecuado, la duración y, mucho menos, la eficacia de su empleo no han sido establecidas con estudios bien diseñados<sup>(34)</sup>. No hay pruebas fiables que demuestren la efectividad de los antibióticos para prevenir la ITU recurrente sintomática, ni para prevenir el desarrollo de cicatrices renales<sup>(34)</sup>. Al contrario, se van acumulando referencias que apuntan hacia una escasa, o incluso nula, rentabilidad. Se ha demostrado que tras una primera ITU febril, en niños de 2 meses a 7 años de edad sin malformaciones nefro-urológicas importantes, la quimioprofilaxis no disminuye la frecuencia de recurrencias y no influye en la posibilidad de nuevas cicatrices renales (independientemente de la presencia o no de RVU de bajo grado: de I a III)<sup>(39,54)</sup>. Por el contrario, la utilización de antibióticos puede llegar a ser contraproducente, por generar una selección de gérmenes oportunistas, resistentes o agresivos<sup>(55)</sup>.

En pacientes con RVU, aunque disminuye el número de recidivas de urocultivo positivo<sup>(6)</sup>, diferentes revisiones tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en los grupos con profilaxis antibiótica (diaria o intermitente) y los que no reciben profilaxis, con respecto al riesgo de ITU, ni en el riesgo de lesión del parénquima renal<sup>(34)</sup>.

Con estos datos el uso preventivo de antibióticos no puede considerarse una estrategia efectiva. Las guías más recientes no recomiendan la profilaxis sistemática tras una primera infección de orina<sup>(6,8,9)</sup>. Sin embargo, ¿es prudente eliminar la quimioprofilaxis de nuestra práctica clínica? En algunos casos con características que les hagan más vulnerables, la profilaxis aún puede ser una estrategia apropiada<sup>(56)</sup>. Son necesarios más estudios que definan adecuadamente los grupos de riesgo (para recurrencias y daño renal) y la eficacia de la profilaxis en dichos grupos<sup>(31)</sup>. Hasta que esto suceda, es aconsejable valorar individualmente la indicación y pautar quimioprofilaxis en casos seleccionados.

Con la evidencia actual, ¿en qué casos es razonable indicar quimioprofilaxis tras una infección de orina?

En general esta pregunta nos la vamos a plantear tras un primer episodio de ITU. En neonatos y lactantes menores de seis meses con ITU febril (algunos autores fijan el límite de edad en los dos años) se aconseja pautar antibióticos en régimen de profilaxis hasta completar los estudios de imagen que estén indicados en cada caso. La posterior duración de la profilaxis debe ser individualizada en función de los hallazgos, la edad del paciente y la existencia o no de los factores ya mencionados para un pronóstico desfavorable (Tabla II). En niños mayores en los que no se vayan a solicitar pruebas de imagen no es necesaria la quimioprofilaxis. Tampoco está indicada cuando las pruebas solicitadas son normales, o en niños con cicatrices renales en ausencia de RVU, tras una primera ITU<sup>(8)</sup>.

Otras veces la cuestión sobre la indicación se nos planteará ante un hallazgo o circunstancia concreta, como, por ejemplo, un reflujo vesicoureteral o una uropatía obstructiva. En el RVU de bajo grado (I-III) no se recomienda la quimioprofilaxis, aunque puede considerarse en los reflujos grado II-III. En los reflujos grado IV-V si se recomienda la quimioprofilaxis, al menos durante un año, continuando en función de la existencia de recaídas de ITU y la evolución del reflujo<sup>(8, 11)</sup>. Las uropatías obstructivas y malformaciones urológicas importantes también son indicaciones para pautar un antibiótico preventivo. Del mismo modo, el antecedente de ectasia piélica prenatal obliga a considerar la profilaxis (sobre todo cuando en la ecografía postnatal el diámetro antero-posterior de la pelvis renal es mayor de un centímetro) hasta completar el estudio<sup>(31)</sup>.

Frente a las infecciones del tracto urinario recurrentes no hay información en la que sustentar las recomendaciones<sup>(8)</sup>. Quizás sean más eficaces que la quimioprofilaxis tener en cuenta el diagnóstico y tratamiento de factores predisponentes (como el estreñimiento o los trastornos miccionales) y mantener una estrategia de diagnóstico precoz frente a nuevos episodios.

Por último, no olvidar la importancia de la quimioprofilaxis previa a realizar técnicas quirúrgicas y maniobras urológicas con peligro evidente de infección: cateterización de las vías urinarias y práctica de una cistografía miccional (CUMS). En estos casos, se aconseja indicar antibióticos a dosis e intervalos terapéuticos durante tres días (el día antes, el día de la prueba y el día después).

#### *Pautas y duración*

Aunque hay diferentes opciones, la pauta más habitual de quimioprofilaxis es en dosis única nocturna. Se han empleado diferentes antimicrobianos. El trimetoprim (TMP) o su asociación con sulfometoxazol (TMP/SMX) y la nitro-

furantoína son los antibióticos de primera elección, excepto en neonatos y lactantes menores de 6-8 semanas, en quienes es preferible usar amoxicilina<sup>(26)</sup>. Las cefalosporinas orales (de primera, segunda o tercera generación) y la amoxicilina-ácido clavulánico favorecen la aparición de resistencias en mayor grado que los antibióticos citados y por ello han de reservarse para situaciones excepcionales.

La duración de la quimioprofilaxis es otro motivo de controversia. Teóricamente debería mantenerse "hasta que el riesgo de pielonefritis y/o cicatrices renales disminuya o desaparezca". Pero por el momento esta cuestión no tiene respuesta concluyente. Con la edad tienden a corregirse algunos factores (por ejemplo el RVU) y también disminuye la frecuencia de ITU febril. Una opción sería mantener el tratamiento hasta que desaparece el RVU, o si tras un año de quimioprofilaxis, no hubo recurrencias y las pruebas de imagen muestran una evolución favorable<sup>11</sup>. Estudios recientes apoyan suspender la profilaxis al año de edad en varones con RVU, porque el riesgo de reinfección es bajo en este grupo de pacientes<sup>(31)</sup>. En niñas con RVU no hay un límite bien establecido.

#### *5.2. Diagnóstico y tratamiento precoces*

Ante la falta de evidencias que apoyen la quimioprofilaxis, varios autores señalan que quizás la medida más eficaz para prevenir el daño renal sea el diagnóstico y tratamiento precoces de cada ITU sintomática<sup>(6,31)</sup>. Después de una infección de orina se aconseja dar normas claras a los padres o tutores para que acudan tempranamente si el niño presenta algún síntoma compatible con un nuevo episodio.

## CONCLUSIONES

### **¿Es posible una pauta nueva para el manejo posterior al primer episodio de ITU en la infancia?**

Con los datos aportados previamente podemos decir que no todos los niños son iguales respecto a la ITU. Hoy día es inadecuado ofrecer una pauta única y rígida de seguimiento y pruebas para todos. Hay niños en los que la infección será ocasional, en otros hay circunstancias que empeoran su pronóstico, como un contexto familiar o de patología prenatal previa; o la asociación con factores de riesgo, como los trastornos miccionales. Es mucho más conveniente una pauta ajustada a cada paciente. Tenemos que clasificar mejor a nuestros pacientes, conocer cuáles son sus posibles factores de riesgo. Limitar o incluso no realizar ninguna exploración complementaria puede ser lo más correcto. No es admisible hacer pruebas o intervenciones que

supongan un riesgo y que además no tengan ningún beneficio para el paciente. Las preguntas se mantienen, comenzamos a tener respuestas; pero aún hay cuestiones por resolver. Tenemos algunas evidencias que nos ayudan a tomar decisiones; pero hemos de ser cautos con la "ausencia de evidencia". Son necesarios más estudios prospectivos que nos permitan evaluar adecuadamente cuáles son los marcadores de riesgo y cuáles son las intervenciones que pueden beneficiar realmente a cada niño.

### ¿Cuáles son las modificaciones más recientes en el manejo de los niños con ITU?

- Mantener un alto grado de sospecha clínica, apoyándonos en los métodos de cribado (análisis de orina). Confirmación diagnóstica siempre con urocultivo.
- Validez de la vía oral como alternativa a la parenteral en el tratamiento antibiótico de las pielonefritis agudas, incluso en lactantes.
- Reconocimiento de un nuevo papel del RVU, globalmente menos destacado, en la patogénesis de la ITU.
- Estrategia individualizada en el seguimiento posterior.
- Papel central de la gammagrafía renal DMSA, tanto para diagnosticar la presencia de cicatrices renales, como arma para limitar la indicación de la CUMS en el estudio de las ITU.
- Restricción de las indicaciones y duración de la profilaxis antibiótica.
- Aceptación de que, a día de hoy, la mejor y probablemente la única, vía de prevención del daño renal secundario a las ITU sea el diagnóstico y tratamiento precoz de los episodios infecciosos febriles.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection. Pediatrics. 1999; 103 (4 Pt 1): 843-52
2. Arístegi Fernández J, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infección urinaria. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 2. Infectología. Asoc. Española de pediatría. España 2001. Págs: 129-137. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
3. Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llord A. Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Barcelona 2004.
4. Westwood ME, Whiting PF, J Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatrics 2005, 5: 2. <http://www.biomedcentral.com/bmcpediatr/>
5. Urinary tract infection – children. PRODIGY Knowledge Guidance. NHS. July 2006. Disponible en: [http://www.prodigy.nhs.uk/urinary\\_tract\\_infection\\_children](http://www.prodigy.nhs.uk/urinary_tract_infection_children).
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). August 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
7. UTI Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of first time acute urinary tract infection in children 12 years of age or less. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/ev-based/uti.htm>. Consultado el 2/02/2009.
8. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S, Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso y Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de consenso "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 517-25.
9. Hernández Marco R, Daza A, Marín Serra J. Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años). Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>
10. Valenciano Fuente B, Málaga Guerrero S. Nefropatía por reflujo. Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
11. Espino Hernández MM, Loris Pablo C. Reflujo vesicoureteral primario. Protocolos de Nefrología 2008. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
12. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF y Grupo Investigador del Proyecto. Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 442-9.
13. Martín Puerto MJ, Cela de Julián ME, Mendoza Soto A, Sánchez del Pozo J, Ramos Amador JT. Bolsa perineal versus sondaje uretral o punción suprapúbica para el diagnóstico de infección urinaria en el lactante en las unidades de urgencias. An Esp Pediatr 1999; 50 (5): 447-450).
14. Ochoa Sangrador C, Conde Redondo F y Grupo Investigador del Proyecto. Utilidad de los distintos parámetros del perfil urinario en el diagnóstico de infección urinaria. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 450-60.
15. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J and 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 Pediatrics 2005, 5: 4. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/4>.
16. Molina Cabañero JC, Ochoa Sangrador C y Grupo Investigador del Proyecto. Criterios de ingreso hospitalario en las infecciones urinarias. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 469-77.
17. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. Pediatr Nephrol. 2007; 22(7): 1002-6.

18. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with urinary tract infection: a European validation study. *J. Pediatr.* 2007; 150(1): 89-95.
19. Bachur R, Caputo GL. Bacteriemia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatric Emerg Care.* 1995; 11(5): 280-4.
20. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007; 120: e922-28.
21. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trial. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 486-90.
22. Geier P, Strojil J, Kutrová K. Therapeutic delay in infant urinary tract infection: does it really have no impact? *Pediatrics* 2008; 122(1): 215-216.
23. Doganis D, Sinaniotis K. Therapeutic delay in infant urinary tract infection: does it really have no impact?: in reply. *Pediatrics* 2008; 122(1): 216.
24. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibióticos para la pielonefritis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. En: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Fernández-Menéndez JM, Pérez-Méndez C. Early Antibiotic Treatment of Pyelonephritis in Children Is Still Mandatory. *Pediatrics* 2009; 123; e173.
26. Rodrigo Gonzalo-de-Liria C, Méndez Hernández M, Azuara Robles M. Infección urinaria. *Protocolos de Infectología* 2009. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
27. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C y Grupo Investigador del Proyecto. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(5): 461-8.
28. Friedman S, Reif S, Assia A and Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Arch. Dis Child.* 2006; 91(10): 845-6.
29. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Tratamiento antibiótico de corta duración versus estándar para la infección urinaria aguda en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
30. Montini G, Zucchetto 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 study 1. *Pediatrics* 2009; 123(2): e239-e246.
31. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 5-13.
32. Biassoni L, Chippington S. Imaging in urinary tract infections: current strategies and new trends. *Semin Nucl Med.* 2008; 38(1): 56-66.
33. Areses R, Arruebarrena D, Urbietta MA, Alzueta MT, Eizaguirre I, Rodríguez F, et al. Severe primary vesicoureteral reflux in infants. A follow-up of 203 cases. *Nefrología.* 2004; 24(2): 131-41.
34. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
35. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 31-35.
36. Ajdinović B, Jauković L, Krstić Z, Dopuda M. Impact of micturating cystourethrography and DMSA renal scintigraphy on the investigation scheme in children with urinary tract infection. *Ann Nucl Med.* 2008; 22(8): 661-5.
37. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol.* 2007; 178(2): 647-51.
38. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(9): 1281-4.
39. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children. Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007; 298(2): 179-86.
40. Mingin GC, Nguyen HT, Baskin LS, Harlan S. Abnormal dimer-captio-succinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2004; 172(3): 1075-7.
41. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(4): 339-45.
42. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens.* 2000; 18(4): 485-91.
43. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2006; 10(36): 1-154.
44. Ochoa Sangrador C, Formigo Rodríguez y Grupo Investigador del Proyecto. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en la infección urinaria. *An Pediatr (barc).* 2007; 67(5): 498-516.
45. 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; 92(6): 502-504.
46. Keren R. Estrategias de imagen y terapéuticas en los niños después de la primera infección urinaria. *Curr Opin Pediatr (ed. Esp).* 2008; 1(2): 45-50.
47. Muga Zuriarrain O, Oñate Vergara E, Sota Busselo I, Arruebarrena Lizarraga D et al. Estudios por imagen en la primera infección urinaria con fiebre del lactante. ¿Es necesaria la cistografía miccional? *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(6): 521-5.

48. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J urol.* 2004; 172(3): 1071-3.
49. Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, Wang SR, Chu ML et al. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J. Pediatr.* 2007 Jan; 150 (1): 96-9.
50. Málaga Guerrero S. Evidencias científicas en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(5): 431-4.
51. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir M. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? *Arch Dis Child.* 2009; 94: 278-281.
52. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr.* 2007; 150(1): 89-95.
53. Sebastin Jose S, Shariff E-Sq. New NICE guidelines for UTI management: what will change? *Arch Dis Child.* 2008; 93(8): 716-717.
54. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064-1071.
55. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1212-1217.
56. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, Hoberman A, Mathews R, Mattoo T et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1409-1410.