

**INFECCIÓN URINARIA (IU) EN NIÑOS  
MENORES DE DOS AÑOS**

---

**Dr. Gustavo Malo Rodriguez**  
**Dr. Jairo Echeverry Raad**  
**Dra. Sandra Iragorri**  
**Dr. Ricardo Gastelbondo**

**RESUMEN**

**OBJETIVO**

Proponer un marco uniforme de evaluación y una serie de recomendaciones de orden diagnóstico y terapéutico, en niños menores de 2 años, con el primer episodio de Infección Urinaria (IU), definida como la inflamación por uropatógenos del parenquima renal, vejiga o uretra, ya sea con manifestaciones generales y/o referidas a la vía urinaria y con evidencia directa o indirecta de Leucocituria o bacteriuria.

Bajo este contexto de definió operativamente la IU como la coexistencia de leucocituria o bacteriuria en un uroanálisis, y un número significativo de bacterias en un urocultivo, en una muestra de orina tomada de la vejiga por medio de catéter uretral o punción suprapúbica.

**TÓPICOS Y CONDICIONES  
PROCEDIMIENTOS**

Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Rehabilitación de la IU.

**DESENLACE ESPERADO**

Se pretende con la presente Guía que con las estrategias diagnósticas, de tratamiento y de seguimiento emitidas:

- Se disminuya significativamente el número de individuos que se escapen al diagnóstico precoz y oportuno.

- Se obtengan tasas de curación dentro de los mejores rangos de eficacia, efectividad y eficiencia.
- Se disminuya la proporción de efectos secundarios del tratamiento y las complicaciones a corto y largo plazo.
- Se disminuya la proporción de secuelas a mediano y largo plazo.
- Se disminuya los costos del cuidado médico tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y en el seguimiento.

**SELECCIÓN Y MIEMBROS DEL GRUPO**

El grupo de trabajo fue constituido por una selección de expertos en diferentes disciplinas de la Medicina Pediátrica (Pediatria, Urología, Nefrología, Infectología.), realizada en su momento por la SOCIEDAD COLOMBIANA DE UROLOGÍA (SCU).

Después de un curso de metodología en Guías, se procedió a realizar una serie de reuniones periódicas para elaborar un esquema conceptual del proceso, elaborar preguntas de búsqueda, establecer nivel de la evidencia, construir recomendaciones y elaborar del manuscrito.

El panel quedó constituido por expertos.

**EVIDENCIA**

La evidencia se surtió de toda la literatura disponible al alcance de los expertos, constituida por artículos originales primarios

indexados en las bases de datos electrónicas existentes, en la bibliografía privada de los autores, y en la referencia cruzada de los originales iniciales. Esta información fue objeto de búsqueda, recolección, juicio crítico y resumen <sup>1</sup>.

El primer paso en el proceso, se dedicó a la búsqueda intensiva y sistemática de la literatura, con el objeto de que respondiera a una serie de preguntas generales y específicas, elaboradas por el grupo de expertos, con base en la variabilidad conceptual, la apreciación del impacto de la enfermedad en diferentes edades y escenarios, lo inespecífico y amplio de su espectro, las posibles complicaciones y secuelas a mediano y largo plazo, la gran variabilidad y costos en cuanto a su diagnóstico y manejo en el país.

Las preguntas fueron agrupadas bajo cuatro dominios: 1. Carga de enfermedad y presentación clínica (Caracterización de riesgos). 2 Diagnóstico paraclínico específico e inespecífico (Estrategias y puntos de corte) 3. Tratamiento específico e inespecífico, 4. Prevención (Profilaxis).

A continuación se intentó recolectar los artículos en extenso para efectuar en ellos una lectura crítica, y clasificarlos en forma ordinal (Anexo 2) de acuerdo a la fortaleza del diseño de cada uno de ellos, según lineamientos sugeridos en la literatura <sup>2, 3, 4</sup>. y ajustados por el panel de expertos. Finalmente todo el cúmulo de resultados fue objeto de resumen.

### **CONSTRUCCION DE LAS RECOMENDACIONES**

Se construyeron con base en los postulados del Cuidado en Salud, teniendo como meta fundamental el Resultado para los Pacientes, sin olvidar las perspectivas de la Sociedad, los Proveedores (que incluye a Médicos y trabajadores en Salud) y, los Pagadores de los Servicios de Salud.

Con base en la solidez de la evidencia obtenida se dieron recomendaciones en el mismo sentido e intensidad (Anexo 3)<sup>2, 3, 4</sup>. En aquellos tópicos en donde no existiera evidencia de aceptables características, el grupo de expertos reunido en pleno, procedió a efectuar la o las recomendaciones con éstas premisas y bajo las perspectivas anotadas.

La presente GPC está dirigida operativamente hacia Médicos generales, Pediatras, Urólogos y Nefrólogos en ejercicio, en cualquier nivel de atención en Salud del territorio colombiano.

El escenario clínico, dentro del que se construyó la Guía, es el de un lactante febril sin foco infeccioso claro o evidente, que acude a consulta a un Servicio de Urgencias o a Consultorio Ambulatorio.

El impacto que se persigue es uniformizar la evaluación y tratamiento inicial del primer episodio agudo de IU y disminuir el daño renal irreversible determinado por las Infecciones Urinarias a repetición, con la Hipertensión Arterial o la Falla Renal terminal como sus más importantes consecuencias clínicas.

Se pretende además que con la aplicación del flujograma de alternativas propuesto, se detecten para nuestro país las verdaderas probabilidades en aquellos nodos o puntos, del curso clínico de la enfermedad, que son independientes del cuidado específico de salud.

### **ABREVIATURAS:**

|             |                              |
|-------------|------------------------------|
| <b>BA:</b>  | Bacteriuria Asintomática     |
| <b>BS:</b>  | Bacteriuria Significativa    |
| <b>BSC:</b> | Bacteriuria Semicuantitativa |
| <b>CAP:</b> | Campo de Alto Poder          |
| <b>CIA:</b> | Campo de Inmersión en Aceite |
| <b>CTU:</b> | Cateterización TransUretral  |
| <b>DMSA</b> | Acido Dimercapto Succínico   |

|              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| <b>EL:</b>   | Estearasas Leucocitarias          |
| <b>GOSC:</b> | Gram de orina sin centrifugar     |
| <b>GPC:</b>  | Guías de Práctica Clínica.        |
| <b>IU:</b>   | Infección Urinaria                |
| <b>IVUA:</b> | Infección de Vías Urinarias Altas |
| <b>MBE:</b>  | Medicina Basada en la Evidencia   |
| <b>NI:</b>   | Nitritos                          |
| <b>PN:</b>   | Pielonefritis                     |
| <b>PNA:</b>  | Pielonefritis Aguda               |
| <b>PSP:</b>  | Punción Suprapúbica               |
| <b>RVU:</b>  | Reflujo Vesico-Ureteral           |
| <b>UA</b>    | Uro-Análisis.                     |
| <b>UFC</b>   | Unidades Formadoras de Colonias   |

## RESULTADOS

Bajo los términos restrictivos de búsqueda, se encontraron 440 referencias desde 1966 (154 de pruebas diagnósticas, 267 de tratamiento e intervenciones, 19 de profilaxis).

Se hizo una primera mirada de los artículos a través de sus resúmenes (abstracts), preseleccionando por su pertinencia con las preguntas existentes y dando predilección por los estudios originales, primarios o secundarios. De aquellos preseleccionados se intentó obtener el texto completo el que a continuación fue objeto de apreciación crítica y resumen.

De esta manera, finalmente, el soporte contextual y de evidencia de la presente Guía quedó constituido por 27 estudios en texto completo (5 abstracts) sobre pruebas diagnósticas, 14 de aspectos epidemiológicos (5 abstracts), 12 (3 abstracts) sobre imágenes diagnósticas, 20 (6 abstracts) sobre tratamiento e intervención, y 12 (3 abstracts) sobre profilaxis y modificación de factores de riesgo.

Para cada modalidad de estudio se diseñó un formato tendiente a la captura de datos y apreciación crítica correspondiente.

## RECOMENDACIONES Referencias 5 – 106. (Algoritmo, Anexo 11):

Si bien la IU no es un problema de salud pública, los riesgos potenciales a largo plazo en la sobrevivencia y calidad de vida de aquellos afectados, ameritan intensificar los esfuerzos en la detección temprana, el tratamiento oportuno y eficaz, y el estudio y seguimiento posteriores, especialmente en momentos y en circunstancias de alta susceptibilidad. Dado que hasta el 50% de la IUs cursan con anomalías uro-renales, se debe considerar a las primeras como marcadoras de las segundas.

seguida de la punción suprapúbica (PSP). La bolsa recolectora de orina se deberá restringir a aquellos varones con muy baja La prevalencia de IU se estima en 4%. La edad, el género, y la presencia de anomalías uro-renales son las principales variables modificadoras de morbilidad, que junto con el desconocimiento de los momentos de máxima susceptibilidad y riesgo, y el inoportuno e inapropiado diagnóstico, manejo y seguimiento, son los responsables de mayores cargas de enfermedad a mediano y largo plazo. La incidencia de IU es más intensa en los primeros meses de vida y el riesgo acumulado asciende lenta pero progresivamente desde esta etapa hasta la vida adulta en donde, especialmente en mujeres, alcanza el 20%.

La probabilidad de IU de un lactante que acude febril a un servicio médico, sin un foco infeccioso evidente, fluctúa entre 4% y 7%. Bajo el mismo contexto, esta probabilidad es mayor (15% –20%) en niñas blancas mayores de un año o en menores de 3 meses de edad. (Anexo 4 – Gráfica 1)

La presencia de fiebre, especialmente si es mayor de 39° C, y manifestaciones referidas a la vía urinaria como el llanto durante la micción y los cambios físicos de la orina son síntomas que aumentan las probabilidades diagnósticas. Otros síntomas como disuria, polaquiuria, o dolor lumbar, usuales en niños mayores, son difíciles de obtener en la anamnesis de un lactante, por lo tanto la sospecha clínica en ellos es limitada y se tendrá que surtir de ciertas estrategias diagnósticas más sensibles para detectar la mayor cantidad de casos posibles.

Todo lactante febril que sea traído a consulta, en quien el examen inicial no revele ningún foco infeccioso evidente, o aquel menor de 3 meses en estado séptico, deberá ser explorado mediante un uro-análisis, para descartar IU. Este buscará paralela y simultáneamente la existencia de cambios cito-químicos (microscopía para observar bacterias y/o leucocitos, y tiras reactivas para detectar Esterasas Leucocitarias y/o Nitritos). Para que se detecten la mayor cantidad de casos se considerará como positivo la presencia de cualquier anomalía en cualquier componente del examen microscópico o de la tira reactiva, lo que representa una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 60%, y deberá guiar la solicitud de Urocultivo y demás pruebas complementarias.

La utilidad diagnóstica del hemograma, la velocidad de eritro-sedimentación, y las cifras cuantitativas de Proteína C Reactiva, para la diferenciación entre IU alta (pielonefritis) y baja (cisto-uretritis), están siendo sometidas a validación en nuestro medio.

El balance riesgo-costo/rendimiento-beneficio de los métodos para obtener especímenes de orina, dentro de los que se contemplan las tasas de falsos positivos, el tiempo consumido, las facilidades técnicas para su ejecución, la frecuencia de efectos

secundarios y complicaciones, y la magnitud de los costos invertidos en su realización, determinan como procedimientos de primera elección a la Cateterización Vesical Transuretral (CTU), probabilidad de IU (menor a 0.5%), como es el caso de los circuncidados mayores de 1 año de edad, siempre que éstas bolsas sean recambiadas cada 20 minutos, dada la inaceptable cantidad elevada de falsos positivos.

Hay 2 condiciones en las que la PSP debe ser preferida sobre el CTU: 1) Prepuccio redundante fimótico, 2) Fuerte sospecha de cardiopatía congénita. La primera por dificultades en exponer el meato y altas posibilidades de contaminar la muestra con material del prepucio, y la segunda por la posibilidad, documentada, de bacteremia post-caterización.

Para puntualizar, la muestra de orina, bajo el espectro de la presente guía, deberá ser obtenida de la vejiga a través de Catéter Trans-Uretral, Punción Suprapúbica, Bolsa recolectora, en ese orden y obedeciendo a las probabilidades previas de IU, a las facilidades logísticas disponibles, y a la conveniencia de tratar y estudiar innecesariamente falsos positivos.

La presencia en el espécimen de orina examinado de 5 o más leucocitos por CAP, ó 10 ó más leucocitos por milímetro cúbico, o cualquier bacteria con o sin tinción de Gram, o cualquier cifra de Esterasas Leucocitarias, o positividad en los Nitritos, definirá un Uro-análisis como **positivo**, muy sugestivo de IU, e indicará la solicitud de un Urocultivo.

La negatividad en **todos** los anteriores parámetros tendrá un valor predictivo negativo de 96% a 100%; esto quiere decir que la probabilidad de omitir un diagnóstico fluctuará entre 0% en el mejor escenario a 4% en el peor.

La evidencia revela que el verdadero valor de las diferentes componentes del uro-análisis descansa en el **VALOR PREDICTIVO NEGATIVO** que ellos arrojan. Es decir la negatividad en todos los

ítems del uro-análisis virtualmente descarta la presencia de IU.

El patrón de oro diagnóstico continua siendo el **Urocultivo**, y ninguna prueba ha demostrado mejor rendimiento que este.

Dado un uro-análisis positivo la conducta a seguir, además de la solicitud de Urocultivo, dependerá de las condiciones generales del niño. Si este además de la fiebre se encuentra hipoactivo, hiporreactivo, rechazando la vía oral, con aspecto tóxico, deshidratado, o vomitando (infección aguda severa), se recomienda internación hospitalaria para observación, hidratación endovenosa, administración de analgésicos, y antibióticos parenterales. Los antibióticos podrán ser elegidos dentro de una variedad, de la que hay evidencia de eficacia en la literatura (tablas 4 y 5), y deberán ajustarse a las capacidades económicas para su disposición, al recurso humano y tecnológico para su administración y al comportamiento y patrón de resistencia bacteriana del escenario donde se encuentre.

Cerca de tres cuartas partes de las IUs son producidas por gérmenes Gram negativos del tipo entérico, sobresaliendo la *Escherichia Coli* en todas las series con **más** del 80%. Los antibióticos parenterales se han circunscrito al uso de Cefalosporinas (de primera a cuarta generación), Amino-penicilinas (con reportes crecientes de resistencia), y Aminoglucósidos (solos o en combinación con las anteriores) (Tablas 4 y 5).

Dado que la mayoría de los niños menores de 3 meses con fiebre e IU tienen pielonefritis y que el riesgo de bacteremia en ellos es elevado, se deberán hospitalizar para observación todos los lactantes febriles menores de 3 meses, así las condiciones generales no sean inadecuadas. Si un niño es susceptible de manejo ambulatorio pero no existen seguridades de asistencia médica oportuna y expedita, deberá igualmente ser internado.

La mayoría de los lactantes bajo el escenario y contexto precitado serán objeto de hospitalización, sin embargo un grupo seleccionado (15% - 25%), usualmente aquellos con pielonefritis (PN) incipiente o con infección de la vía urinaria baja (infección aguda leve), podrán manejarse ambulatoriamente. Se podrá optar en ellos por 3 alternativas mientras se obtiene el resultado del urocultivo: 1. Antibiótico por vía oral, 2. Antibiótico por vía parenteral, 3. Manejo sintomático expectante. La decisión sobre cualquiera de ellas dependerá del estado del paciente y de la factibilidad de asistencia médica ante cualquier cambio en la evolución. La selección del antibiótico y de su vía de administración, podrá ser hecha de una lista relativamente amplia (Tabla 5), que se ajustará a los recursos disponibles y a las resistencias bacterianas locales, pero destacando al Trimetoprim-Sulfametoxazol como aquel de primera elección por su eficacia, efectividad, seguridad, facilidad de administración y costos.

Ya sea hospitalaria o ambulatoriamente, se entrará en un proceso de consolidación terapéutica y estrecha observación de 72 horas. Lo usual es que ocurra una defervescencia de síntomas con desaparición de la fiebre en ese tiempo, haciéndose entonces un cambio a la vía oral en aquellos tratados inicialmente por vía parenteral, para extender el tratamiento hasta ajustar 7 a 14 días. Aquellos lactantes menores de 3 meses o aquellos que se vieron más comprometidos en su estado general, en los que se supone hubo una pielonefritis más extensa y potencialmente de más riesgo a mediano y largo plazo, la administración de antibiótico deberá extenderse por 14 días. En aquellos con cuadros leves o que fueron objeto de manejo ambulatorio, la duración podrá limitarse a 7 días.

La calidad de los estudios y de los pacientes, y la heterogeneidad de los criterios diagnósticos, de referencia y de evaluación, hacen difícil la recomendación

de tratamientos con menos de 7 días de duración.

Si bien no existe evidencia, basados en principios de la dinámica antibiótica, se deberá procurar que el antibiótico elegido tanto para consolidar el tratamiento por vía oral como el utilizado en el período inicial de tres días, sean de la misma línea. Por ello, de los antibióticos en IU, las cefalosporinas son las únicas que podrían ajustarse a dicha recomendación.

Los individuos manejados ambulatoriamente con evolución inadecuada deberán hospitalizarse y seguir los lineamientos referidos. En aquellos de manejo hospitalario con inadecuado curso en las primeras 72 horas se reajustará el antibiótico según urocultivo y antibiograma, se re-cultivará, y se realizará con carácter urgente una Ecografía de Riñón y vías urinarias, con el fin de detectar obstrucciones agudas al flujo o abscesos renales, que serán referidas para manejo especializado por Urología.

Dado que la mitad de los niños con IU tiene una anomalía anatómica o funcional subyacente, que es susceptible de detectarse y manejarse oportunamente, todo paciente, deberá ser sometido a investigación imagenológica mediante Ecografía de Riñón y Vías urinarias y Cistouretrografía Radiológica. La Ecografía se efectuará lo más pronto posible, y la Cistografía lo propio cuando la fiebre haya desaparecido y las condiciones generales hayan mejorado.

La Ecografía evaluará la existencia de 2 riñones, su tamaño y posición, la presencia de hidronefrosis, dilataciones distales de ureteres, ureteroceles, y engrosamiento de las paredes de la vejiga principalmente. La sensibilidad, concordancia, y consistencia de la ecografía, para detectar cambios compatibles con pielonefritis no es adecuada y muy susceptible a las habilidades del examinador.

Con la cistouretrografía radiológica se pretende explorar la existencia de Reflujo Vésico-ureteral, su intensidad y los aspectos morfológicos de la vejiga y uretra. La cistouretrografía nuclear debe ser reservada para los estudios de seguimiento, especialmente en niñas, si no se dispone de equipos radiológicos de baja exposición.

El papel de la Gamagrafía Renal con Acido Dimercapto Succínico (DMSA) no es claro en la literatura. No existe evidencia que los hallazgos gamagráficos modifiquen o hayan modificado las conductas que previamente fuesen tomadas con base en las condiciones del paciente, su evolución clínica y los resultados del uro-análisis y el urocultivo. A juicio del panel de expertos, la Gamagrafía DMSA se reservará para aquellos individuos parcialmente tratados para una IU, sin un urocultivo o con un resultado inexplicablemente negativo, o en el seguimiento a largo plazo para detectar cicatrices residuales y su evolución.

Evidencia de aceptable fortaleza muestra que incluso sin factores predisponentes, la administración profiláctica de antibióticos durante un año posterior al primer episodio de IU se asocia con una menor tasa de recurrencia o recidiva. Aquellos niños en quienes a través de imágenes se detecten anomalías de cualquier orden, deberán ingresar en un programa de seguimiento sistemático donde la administración profiláctica de antibiótico juega un importante papel. La administración a largo plazo de sulfas, nitrofurantoina y ácido nalidíxico, no se ha asociado con efectos secundarios significativos en largos estudios de seguimiento.

La eficacia per se y los efectos secundarios de los medicamentos profilácticos son similares (tabla 6), por lo tanto su elección se deberá realizar con base en la facilidad de administración, los costos de la misma y la tolerancia y susceptibilidad individual. La duración de la administración profiláctica es controvertida y depende de las

condiciones iniciales y la evolución individual de cada paciente.

Aunque no es el del objeto específico de la presente guía, hay aceptable evidencia de que la administración profiláctica antibiótica en aquellos niños con reflujo vesi-ureteral no quirúrgico, se deberá extender en principio hasta la edad de 4 años.

### **DURACION Y VIGENCIA DE LA GUIA**

La elaboración de estas Guías inició sus preparativos en Marzo de 1998, se consolidó en su desarrollo en Octubre del mismo año y se extendió hasta finales de Agosto de 1999 (fecha de elaboración del manuscrito preliminar).

Se estima que según la evidencia de los esfuerzos en investigación en éste tópico, y la posible variabilidad ocasionada por la introducción de novedosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, la presente Guía de Práctica Clínica en Infección Urinaria tendrá una vigencia de **3** años; en tal momento los integrantes del presente panel, u otros nuevos, deberán actualizarla y ajustarla a las condiciones de dicho momento.

Las sentencias y recomendaciones consignadas aquí **no son inmodificables y rígidas**; deberá seguir primando el juicio clínico y la interacción dinámica permanente ante situaciones individuales y particulares, experiencia y evidencia emergente. Se pretende que en primera Instancia estas Guías sean sometidas a un ajuste continuo por las siguientes agremiaciones:

Sociedad Colombiana de Urología;  
Sociedad Colombiana de Pediatría;  
Sociedad Colombiana de Infectología  
Pediátrica; Sociedad Colombiana de Nefro-  
Urología Infantil; Sociedad Colombiana de  
Radiología; ASCOFAME; Instituto de los  
Seguros Sociales y Otras EPS, ARS;  
Secretaria de Salud de Santafé de Bogotá;

Ministerio de Salud Pública de Colombia;  
Usuarios del Servicio de Salud.

### **PATROCINADOR**

Junta Directiva de la SOCIEDAD  
COLOMBIANA DE UROLOGÍA, período  
administrativo 1997 - 1999.

### **INTRODUCCION**

#### **Patogenia, curso clínico y carga de enfermedad:**

La IU puede clasificarse según su patogenia, localización anatómica o circunstancias para su ocurrencia.

Desde el punto de vista general esta se inicia cuando un inóculo infeccioso uropatógeno al que el individuo es susceptible, coloniza alguna parte del tejido urinario. Experimentos en modelos animales que evalúan la historia natural y el curso clínico de la enfermedad, han establecido que durante las 2 primeras horas post-colonización ocurre una disminución tisular del número de bacterias, pero luego de este tiempo y hasta las 48 horas siguientes, aumenta nuevamente la cifra alcanzando una razón de replicación de 1000 veces la densidad bacteriana inicial y manteniéndose, en ausencia de tratamiento, de manera constante<sup>5</sup>.

Dependiendo de factores del propio agente infeccioso, del medio ambiente y del hospedero se desencadena una reacción inflamatoria local de variada intensidad, bacteremia y eventualmente, respuesta inflamatoria sistémica, pudiendo su representación clínica variar en un amplio espectro desde la ausencia de signos o síntomas detectables, pasando por un episodio febril simple, hasta un estado de sepsis (urosepsis).

La historia natural de la bacteremia en la IU febril no se ha descrito. El tiempo medio estimado entre el inicio de los síntomas, sean cuales fueren, y la consulta médica es de 48 horas <sup>6</sup>.

Una vez tratado y resuelto el episodio agudo existe una gran tendencia a repetir. El 50% a 80% de las IUs recurren <sup>7</sup>, dependiendo del género, edad y número de episodios previos. Un tercio de las mujeres con IU recurren en el siguiente año y la mitad lo hace en los siguientes 5 años. En el caso de los varones 20% recurren en el primer año y tan solo el 1% en los siguientes 5 años <sup>8, 9</sup>; la probabilidad de reincidencia es del 30% después del primer episodio, 60% después del segundo y 75 % después del tercero <sup>6-9</sup>.

Desde el punto de vista anatómico tres localizaciones pueden tomar asiento de la infección: Riñón (Pielonefritis), Vejiga (Cistitis) y en la Uretra (Uretritis). Aunque son probables las combinaciones lo más frecuente es que una zona sea la más afectada. Con base en informes de hospitales pediátricos, 70% a 80% de las IUs que se hospitalizan son compatibles con pielonefritis y el resto con Cistitis <sup>10</sup>.

La **uretritis** usualmente es una condición de la actividad sexual y por ende de la adolescencia en adelante. La **cistitis** es una patología predominante de los preescolares, escolares y las mujeres adultas. La **Pielonefritis** es mucho más incidente y trascendente en los lactantes, en quienes ocasiona mayor morbilidad y secuelas.

Para sistemas de salud como el australiano la IU representa una incidencia estandarizada anual del 5 a 9 por 10.000 niños hospitalizados <sup>11</sup>.

La edad y el género son las 2 principales modificadoras de carga de enfermedad y de riesgos.

La prevalencia puntual fluctúa según diversos reportes entre 0.04% y el 2.7%.

Para el grupo de 1 a 5 años se estima en 1.7% en niñas y 0.04% en varones <sup>12</sup>, con un incremento en el caso de las mujeres del 1 % por cada decenio de vida a partir de los diez años <sup>13</sup>.

El riesgo acumulativo (tasa de incidencia acumulativa) durante la infancia es del 3% para las niñas y 1% para los niños <sup>8, 14, 15</sup> y el de una mujer en su etapa adulta es del 20% <sup>8,9,14,15</sup>.

Veinticinco por ciento de las IUs se manifiestan durante el primer mes, y dos tercios lo hacen en el primer trimestre de vida siendo de cualquier forma más frecuente durante el primer año <sup>6</sup>.

Setenta y cinco a ochenta por ciento de los Recién Nacidos que tienen IU son varones <sup>12 - 16</sup>. La prevalencia durante los tres primeros meses es también superior en niños que en niñas (2.7% vs. 0.7%)<sup>17, 18, 19, 20, 21</sup>. Esta diferencia se debe a que las malformaciones urológicas, que son un importante factor de riesgo para su aparición, son más frecuentes en ellos. A partir de esta edad las frecuencias por género se invierten con un mayor compromiso de mujeres (a los 5 años la IU es 50 veces más frecuente en mujeres que en varones). Esto último es secundario a varios factores resaltando entre ellos la mayor frecuencia de Reflujo Vesico Ureteral (RVU) y la corta longitud relativa de la uretra en ellas <sup>19-21</sup>.

## **ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD**

La probabilidad de cada niño de tener IU (prior probability), en el rango del espectro clínico de la enfermedad, está determinado por los datos aportados por los diferentes signos y síntomas relacionados con ella y sobre todo por las características del escenario en atención de salud al que acude el niño ( Anexo 4, Gráfica 1). Los signos y síntomas en el grupo etéreo objeto de esta Guía son muy inespecíficos resaltándose a la **fiebre** como el más frecuentemente

referido, en asociación o no con otros cambios. De esta manera, en general, la IU representa 0.2% al 20% de las consultas por fiebre en un servicio de Urgencias, 4.1% a 8.1% en las que dicha fiebre no tiene un foco condicionante claro<sup>18-19</sup>. Las probabilidades más bajas, bajo el contexto febril de foco no claro, son ocupadas por los varones circuncidados mayores de un año de edad<sup>6, 22, 23, 24</sup>, probabilidades intermedias son dadas por las niñas (7% - 8%) que alcanzan los límites superiores si la fiebre en la consulta supera los 39 °C<sup>18</sup>. La mayoría de los lactantes y pre-escolares con IVU están febriles y se asume que ellos tienen pielonefritis aguda<sup>8-17</sup>).

Un factor importante a considerar, como modificador de carga, es la presencia o ausencia de circuncisión; En USA donde la prevalencia de circuncisión aun hoy día alcanza cifras tan elevadas como el 70<sup>23</sup>, la prevalencia de IU dado que se está circuncidado es del 0.2% (20 veces menos que no estar circuncidado 4.1% vs 0.2%)<sup>6, 23-24</sup>. En Colombia, suponiendo unos estimados hipotéticos de prevalencias de circuncisión del 10% y de IU en circuncidados del 3%, la probabilidad de IU dada la existencia de circuncisión sería del 1.5% determinando que ella sigue teniendo para Colombia, aunque no tal alto, un efecto protector. Asumiendo la premisa que la circuncisión es independiente de la edad, los varones menores de 1 año circuncidados están en bajo riesgo y este bajo riesgo se continúa más allá del año<sup>25</sup>

Sin embargo lo anterior, la variabilidad en la carga de la enfermedad reportada en la literatura parece atribuible a diferencias en los estudios en cuanto a poblaciones, edad, género, raza, métodos de recolección de orina, y criterios y definiciones diagnósticas empleadas en IU<sup>18</sup>.

Las diferentes definiciones y clasificaciones utilizadas han generado confusión. Términos como primaria y secundaria, sintomática o no, complicada o no, alta o

baja, son entendidos y manejados de manera diferente por diversas disciplinas de la medicina. No es raro que radiólogos, infectólogos, pediatras y médicos generales manejen con suma solvencia los mismos términos pero con significados diferentes.

Según Hoberman, la mejor manera de definir IU, en lactantes febriles menores de 2 años con especímenes tomados por catéter, es la presencia de 10 ó más leucocitos/mm<sup>3</sup> y un cultivo de orina con crecimientos bacterianos iguales o mayores a 50.000 Unidades Formadoras de Colonias por milímetro cúbico (UFC/ml)<sup>19</sup>. En este trabajo, en la medida en que la densidad urinaria en los cultivos aumentaba, disminuía la proporción de flora mixta (contaminación); la posibilidad de contaminación en los individuos con 100.000 UFC/ml fue del 5%, en aquellos entre 99.000 y 50.000 UFC/ml fue del 16%, en los que obtuvieron entre 10.000 y menos de 50.000 fue del 35%, y en aquellos con menos de 9.000 UFC/ml fue del 65%.

La diversidad conceptual y simbólica aplicada a la IU se ha traducido en el mismo sentido a la literatura médica. De cualquier manera el panel de expertos considera que la IU puede ser contemplada en un continuo en cuanto a extensión y compromiso, que fluctúa entre una presentación asintomática por un extremo hasta la sepsis secundaria por el otro y que dependiendo de los signos expresados por la enfermedad y las capacidades médicas para detectarlos se diagnosticará o no la condición. El anexo 4 reproduce gráficamente el concepto personal de los autores en cuanto al espectro de la IU; las probabilidades van aumentando en la medida en que se agreguen síntomas y se descubran hallazgos anormales en el examen físico o pruebas de laboratorio, hasta alcanzar virtualmente el 100% cuando a todo el espectro le es sumado un urocultivo positivo. Estos conceptos, de espectro y el sesgo de

espectro en IU, serán explorados más adelante.

En resumen ciertas variables sociodemográficas y nosológicas, modificadoras de carga de enfermedad y la falta de criterios uniformes en los estudios en Pediatría, hacen difícil encontrar indicadores consistentes y parámetros generalizables, que por lo tanto generan incertidumbre en los aspectos epidemiológicos y en los factores diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica cotidiana. Sin embargo en términos probabilísticos la incertidumbre puede disminuirse en la medida en que sistemáticamente se aporte evidencia al respecto para aumentar los valores predictivos positivos de las condiciones de base.

### **IMPLICACIONES, COMPLICACIONES Y MORTALIDAD**

El impacto de la enfermedad esta determinado por la morbilidad y los costos generados en el diagnóstico y tratamiento del episodio agudo, en los costos del seguimiento y en el riesgo y los costos de las secuelas a largo plazo.

Dada una infección urinaria, la probabilidad de Reflujo Vésico-Ureteral (RVU) es del 8% al 52% y de otras malformaciones urológicas el 1%. Uno a dos por ciento de las mujeres y 5% a 10% de los varones con IU tienen obstrucción de la vía urinaria<sup>6-9,11-15,25</sup>. La IU puede ser entonces un marcador de defecto subyacente (RVU, obstrucción, etc.) y puede ser factor de riesgo de cicatrices, hipertensión, falla de crecimiento o falla renal, e incluso se ha relacionado con la aparición de litiasis y complicando los embarazos<sup>26, 27, 28, 29</sup>.

Bajo el modelo de una IU no diagnosticada, o de una tratada o seguida inadecuadamente, las complicaciones se producen en tres tiempos a saber corto,

mediano o largo plazo<sup>6, 26 - 28</sup>. En el primer caso, existe el riesgo de bacteremia, urosepsis, y muerte. Hasta hace 2 décadas las tasas de letalidad por IU eran del 10%<sup>6, 26, 29, 30</sup>, sin embargo la mayoría de ella se escenificaba en neonatos en quienes existían otros factores condicionantes de mortalidad (prematuridad, inmadurez, retardo de crecimiento, malformaciones, etc) y no exclusivamente la IU. Establecer la mortalidad proporcional por IU es imposible es esos escenarios. De todas maneras, es infrecuente el reporte de mortalidad en la fase aguda en las últimas 2 décadas. La ausencia de reportes de choque séptico o muerte en la IU y la experiencia del panel de expertos en la que esta situación es raramente vista, sugiere que la IU tendría un proceso de resolución espontánea de la bacteremia. La probabilidad de bacteremia y sepsis es inversamente relativa a la edad y es infrecuente después de 9 semanas de vida<sup>6</sup>.

El verdadero impacto actual de la IU es la secuela a mediano y largo plazo. El riesgo de daño parenquimatoso renal después de cada episodio agudo (determinado por la intensidad de las cicatrices secundarias) se relaciona fuertemente con la edad, siendo muy alta en la infancia y decreciendo marcadamente a partir de dicha etapa<sup>31</sup>. Si bien el papel de una sola IU en el desarrollo de secuelas es desconocido, se estima que 5% a 10% de todos los episodios agudos dejan cicatrices renales, aunque las cifras podrían ser mayores<sup>32</sup>.

Las probabilidades de nuevas cicatrices renales son más altas en los primeros 2 años de vida, disminuyendo a 2.4% al 5% a la edad de tres años y siendo mínimo el riesgo (0% a 1.4%) después de los 4 años de edad<sup>33</sup>. Las cifras en cuanto a cicatrices cambian si existe reflujo vésico-ureteral (RVU), su severidad y si hay recurrencia. A mayor RVU mayor incidencia de cicatrices<sup>34, 35, 36</sup>. La ausencia de RVU o su presencia de bajo grado y la ausencia de recurrencia de IU,

disminuyen exponencialmente el riesgo de cicatrices <sup>17</sup>.

Las probabilidades de RVU dada la existencia de infección urinaria son en general del orden del 30% al 40%, siendo mayores durante el primer año de vida (45%) con una pendiente descendente a partir ese momento del 3% anual <sup>17, 27, 28, 37</sup>. Sesenta y ocho por ciento de los RVU se detectan en varones, menores de 1 año, 25% adicionales entre el año y los 3 años, y el resto a partir de esa edad.

Con gran variabilidad reportada, 0% a 50% de las Hipertensiones Arteriales <sup>34, 38, 39, 40</sup> y 10% a 30% de las Fallas Renales Terminales <sup>34, 38, 39</sup> podrían ser explicadas por el antecedente de IU y RVU. En el mismo sentido, evidencia no muy fuerte señala que existen menores tasas de hipertensos en la medida en que hay menores grados de reflujo y menor cantidad de cicatrices <sup>39, 41</sup>. Aun así el impacto real que tienen los episodios de IU aislados o a repetición, con o sin RVU u otras anomalías, en las secuelas renales y en la Hipertensión Arterial y Falla Renal Terminal no es claro.

La mayoría de las infecciones urinarias ocurren en menores de 2 años. Es en este grupo etáreo es donde cobra mayor importancia y dificultad la toma de una muestra adecuada de orina; las manifestaciones de la enfermedad son inespecíficas y restringidas casi exclusivamente a la presencia de fiebre; hay mayores riesgos de bacteremia, sepsis o muerte; hay mayor probabilidad de Pielonefritis, recidivas y cicatrices; pueden ser detectadas más oportunamente las malformaciones anatómicas susceptibles de corrección (válvulas uretrales) y la presencia de reflujo vésico-ureteral (RVU). En resumen la IU en este grupo etáreo es de pobre sospecha, de difícil y laborioso diagnóstico, de prolongado y costoso tratamiento y es a la vez riesgo de daño

renal y marcador de factores predisponentes de daño renal.

Dadas las anteriores implicaciones y connotaciones, el foco de la presente Guía se dirige a la evaluación y manejo de la IU en niños menores de 2 años. El escenario clínico bajo este contexto es el de un lactante febril, con foco infeccioso no claro o dudoso, que acude a consulta a un Servicio de Urgencias o a Consultorio Ambulatorio.

El impacto que se persigue es una disminución en el daño renal irreversible determinado por la IU, representado por la Hipertensión Arterial o la Falla Renal terminal como sus más importantes consecuencias clínicas.

## JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la IU permanece controversial. Si bien la mayoría de los médicos se siente cómoda con el manejo de este tema, la gran variabilidad en el diagnóstico específico, en las ayudas diagnósticas adicionales y en el tratamiento instaurado, junto con las potenciales complicaciones letales a largo plazo, motivaron la realización de la presente Guía.

Es necesario hacer claridad en que **seguirá predominando el juicio clínico** individual e individualizado para la toma de decisiones en la cabecera del enfermo; su objetivo tan sólo es el de dar recomendaciones basadas en la evidencia relevante y pertinente, e intenta finalmente hacer impacto en la calidad y cantidad de vida de los niños afectados con esta condición en el territorio colombiano.

Está dirigida operativamente hacia Médicos generales, Pediatras, Urólogos y Nefrólogos en ejercicio.

## MATERIAL Y METODOS

La estructura y procesos generales adoptados, con los ajustes necesarios, tomaron los lineamientos propuestos por Browman y colaboradores en su modelo circular (Anexo1)<sup>1</sup>. Se pretendió elaborar preguntas, buscar y juzgar la evidencia, generar recomendaciones, ratificar esas recomendaciones y se formuló una Guía de Práctica Clínica (GPC) Basada en la Evidencia, esto es, hasta el paso 4 de dicho modelo circular. Bajo este modelo se dieron prioridades y se seleccionaron tópicos generales y específicos de acuerdo a la prevalencia y carga de la enfermedad, riesgos o beneficios en Salud, relevancia en los patrones, grado de variabilidad y posibilidades de modificar la práctica clínica existente.

Como la IU es más incidente y prevalente en los menores de 2 años, en quienes hay mayores probabilidades de compromiso sistémico, lesión parenquimatosa renal, desarrollo de cicatrices y mayor tiempo de exposición a factores de riesgo modificables y donde las medidas pueden ser efectuadas más oportuna y efectivamente, se decidió restringir la Guía a la IU en menores de 2 años bajo la presentación clínica de un lactante febril que acude al servicio de Urgencias o consultorio ambulatorio sin un foco evidente que explique la presencia de fiebre.

Las GPC basadas en la evidencia tienen para su desarrollo varios eventos: a). formular preguntas clínicas de interés, b). buscar sistemáticamente literatura que intente responder esas preguntas, c). revisar críticamente la evidencia disponible, d). clasificar la evidencia de acuerdo al grado de validez, e). resumir la evidencia y, f). emitir recomendaciones<sup>42</sup>.

El grupo de expertos generó una serie de preguntas clínicas con base en la variabilidad conceptual, la apreciación del impacto de la enfermedad en diferentes edades y escenarios, lo inespecífico y amplio de su espectro, las posibles

complicaciones y secuelas a mediano y largo plazo, la gran variabilidad y costos en cuanto a su diagnóstico y manejo en el país.

Las preguntas fueron agrupadas bajo cuatro dominios: 1. Carga de enfermedad y presentación clínica (Caracterización de riesgos). 2 Diagnóstico paraclínico específico e inespecífico (Estrategias y puntos de corte) 3. Tratamiento específico e inespecífico, 4. Prevención (Profilaxis).

Se buscó sistemáticamente la literatura en un intento de responder esas preguntas. Para el efecto, se utilizó toda la literatura disponible al alcance de los expertos, constituida por artículos originales primarios indexados en las bases de datos electrónicas existentes, en la bibliografía privada de los autores, y en la referencia cruzada de los originales iniciales. Las bases de datos utilizadas, a través de Internet y Silver Plater, fueron MEDLINE y Colaboración COCHRANE; de una manera general y sin limitaciones, los términos de búsqueda principales fueron: *Urinary Tract Infection, or Pyelonephritis, and Childhood, or Pediatrics, or Infants*, en el título o resumen ejecutivo y bajo ese contexto las búsquedas específicas bajo los términos: *Burden disease, risk and pronostic factors, agents isolates, clinical features, diagnosis, imaging, treatment, prophylaxis, guideline, consensus conference*.

Fue revisada la totalidad de los resúmenes buscando la pertinencia de los mismos y su validez de apariencia y se preseleccionaron aquellos artículos originales de investigación clínica que a continuación se intentaron encontrar en forma de texto completo. Los artículos en extenso disponibles se agruparon de acuerdo a los tópicos específicos precitados siendo objeto de reparto a los diferentes expertos para que procedieran a realizar una revisión crítica y una clasificación ordinal de la evidencia, de acuerdo a los lineamientos ajustados por los miembros del comité. (Anexo 2)<sup>2,3</sup>.

Para el caso de las pruebas diagnósticas se construyó una tabla de evidencia que recogió sistemáticamente datos concernientes a la prevalencia, tipo de pacientes, edades comprendidas, tipo de Institución médica involucrada, método de recolección de las muestras, patrón de referencia y nivel en la prueba objeto de validación y su respectivo rendimiento operatorio. En los estudios donde no se informaron directamente algunos de los resultados de interés en el rendimiento de las pruebas, se calcularon inversamente, a partir del propio texto o de las tablas, a través del Método de Bayes<sup>78</sup>.

Las recomendaciones se emitieron basados en la evidencia disponible que la sustentaban obedeciendo igualmente a ciertos parámetros establecidos (Anexo3)<sup>2,3</sup>. En aquellos aspectos donde no hubo evidencia o donde ésta careció de suficiente solidez y fortaleza, el grupo de trabajo adoptó el acuerdo de CONSENSO FORMAL, para generar tales recomendaciones.

La meta final que se quiso obtener es que con base en las recomendaciones no se pasara por alto ningún caso de IU y que su tratamiento y seguimiento se hiciese de manera óptima con base en la evidencia y recursos disponibles, bajo la perspectiva del **mejor resultado** para el paciente (eficacia y efectividad), sin desconocer a los usuarios (médicos y paramédicos), pagadores y proveedores de los servicios en salud.

## RESULTADOS

### DIAGNÓSTICO

**¿Cuáles son los signos y síntomas que deben hacer sospechar la existencia de infección urinaria en niños menores de 2 años?:**

No existen signos específicos de IU en niños menores de 2 años. La IU se encuentra en

un espectro de probabilidades, dentro del marco clínico de un lactante quien consulta por fiebre y no presenta foco infeccioso evidente. Dadas estas variables la probabilidad de IU (prevalencia, probabilidad pretest, valor predictivo positivo pre-prueba, prior probability) fluctúa entre 4% y 8%<sup>18,19,42,43,44,63,64</sup>.

Las probabilidades son mayores si se trata de niñas de raza blanca, mayores de un año de edad, en quienes pueden estas pueden ser hasta del 18%, o en varones menores de 3 meses, con 20%<sup>6,18,43,45,46</sup>.

Hay igualmente ocasiones en que las probabilidades son extremadamente bajas como en el caso de los varones circuncidados mayores de un año de edad (0.2% - 0.4%)<sup>(6,22-24)</sup>.

La presencia de fiebre elevada (>39°C) ha sido considerada semiológicamente, en la población adulta, como marcador de pielonefritis. Sin embargo los intentos de validación de este signo contra la Gamagrafía renal DMSA, como patrón de referencia, no han tenido resultados consistentes dada una sensibilidad muy variable (53% a 84%), al igual que su especificidad (44% a 92%)<sup>47,48,49</sup>.

Una escala de criterios diagnósticos de pielonefritis, similar a la propuesta por Jodal<sup>50</sup>, se está intentando validar en nuestro medio (Gastelbondo R. 1999, comunicación personal). Los criterios que conforman dicha escala son entre otros la presencia de fiebre elevada y aumentos significativos de la velocidad de eritosedimentación y de los valores de Proteína C Reactiva.

Otros 2 signos referidos en IU, son el llanto durante la micción y los cambios en el color y el olor de la orina. Las probabilidades diagnósticas de IU en un lactante febril en quien se refieren éstos síntomas naturalmente serán mayores, sin embargo las características operativas de estos no han sido exploradas puntualmente. A juicio de los expertos la referencia de estos dos signo

aumentaría las probabilidades de IU hasta el 25%.

Especialmente en menores de 3 meses, los signos y síntomas son muy inespecíficos y pueden no aparecer en todos los casos, encontrándose una gama muy variada de ellos como irritabilidad, vómito, diarrea, mal aspecto, mal estado, etc. En los recién nacidos el debut puede ser un Síndrome de Sepsis sin foco evidente, ictericia progresiva, falta de progreso ponderoestatural, o hiporexia, etc. Sin embargo un modelo de criterios clínicos, solos o en conjunto, para el diagnóstico de Infección Urinaria en niños menores de 2 años no ha sido adecuadamente validado.

La presencia de síntomas específicos referidos al sistema urinario (disuria, polaquiuria, urgencia, dolor lumbar) son difíciles de encontrar en la anamnesis de los lactantes, sin embargo si ello fuere posible, especialmente en los mayores de un año, la probabilidad de IU aumentaría teóricamente al orden del 50% (opinión del panel).

### **Recomendación**

En lactantes febriles especialmente sin foco infeccioso evidente, se debe sospechar IU con una probabilidad del evento del 4 al 20%. No existen signos o signos específicos. Se deberán explorar en el futuro, las características operativas de otras variables para el diagnóstico, como el llanto durante la micción y los cambios en el olor o color de la orina, al igual que los síntomas referidos a la vía urinaria en lactantes mayores, que aumentarían en ellos las probabilidades pre-prueba.

**Nivel de Evidencia:** Aceptable. (Basadas en Series de casos prospectivos y opiniones de expertos)

**¿Qué debería hacerse a continuación en lactantes con sospecha de IU?**

La recomendación es, la obtención de una muestra de orina con el fin de realizar un uro-análisis y solicitar un urocultivo.

La presencia de un Uroanálisis positivo aumenta las probabilidades de IU, y la de un Urocultivo positivo prácticamente lo confirman, siempre que la muestra para éste último haya sido tomada con una técnica que impida la contaminación.

Existen tres métodos en el lactante para obtener especímenes de orina: Punción Vesical Suprapúbica (PSP), Cateterización Vesical Trans-Uretral (CTU), o Bolsa recolectora adherida al periné para micción espontánea.

La PSP ha sido considerada como el estándar **ideal** para la toma de orina en el intento de demostrar bacterias en la vejiga de una manera válida, sin embargo tiene debilidades importantes.

En la tabla 2 se muestran las fortalezas y debilidades de los tres métodos <sup>23, 24, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60</sup>. Para la realización del uro-análisis se puede utilizar cualquiera de los métodos. Dada las altas probabilidades de contaminación <sup>56 - 60</sup> de los urocultivos por medio de bolsa, sólo se recomienda para ello la PSP o el CTU.

De acuerdo a las utilidades asignadas por los usuarios, y los análisis de costo-efectividad <sup>60</sup> es preferible utilizar técnicas invasivas de recolección de orina en cualquier niña, en cualquier varón no circuncidado, en quienes las probabilidades de IU sean altas, y en quienes se vaya a instaurar un régimen antibiótico inmediatamente <sup>25, 60</sup>. El urocultivo por medio de bolsa recolectora, tendría unas indicaciones muy específicas: Varón circuncidado mayor de un año de edad o quien tenga baja probabilidad de IU; su utilidad grande descansa el valor predictivo negativo, virtualmente 99% <sup>57 - 59</sup>, en prevalencias bajas.

### **¿Cuál es estándar de oro en el diagnóstico de IU?**

Por definición la IU existe cuando están presentes tanto el uropatógeno como la reacción inflamatoria tisular. No se ha encontrado ningún factor o factores que predigan y se asocien, de manera precoz, con estos eventos. No hay un método diagnóstico que reproduzca válidamente la presencia simultánea de estas dos variables, vale decir Inflamación y Densidad Bacteriana significativa.

En la práctica, a falta de otro más eficaz y plausible, la definición de IU es operativa a través de un punto de corte arbitrario en el recuento de bacterias de un urocultivo (Unidades Formadoras de Colonias -UFC-).

El punto de corte en las UFC (como criterio diagnóstico entre bacteriuria y contaminación) ha sufrido modificaciones desde las descripciones iniciales hechas para mujeres adultas, en la década de los 50, y que se ubicaban en el orden de  $1 \times 10^5$  UFC<sup>61, 62</sup>.

Un mayor número de bacterias está positivamente correlacionado con una mayor reacción inflamatoria, hecho que ha sido bien demostrado en diversos trabajos<sup>42, 62, 63, 64</sup>. Sin embargo en pediatría, especialmente en el grupo etáreo menor de 2 años, existen diversas variables de confusión que, o no son contempladas, o lo son pero desde perspectivas diferentes, lo que ha ocasionado enorme variabilidad en la literatura. A la falta de especificidad de los signos y síntomas en el grupo de niños menores de 2 años, se suman, la variedad de métodos para obtener, manipular, y procesar los especímenes de orina que de suyo, y no por la presencia de bacteriuria, hacen modificar esos puntos de corte en la densidad urinaria.

La probabilidad de contaminación de los especímenes de orina es especialmente importante en recuentos bacterianos bajos

<sup>56, 62</sup>, y esto es mucho más probable en muestras de orina tomadas por micción espontánea o bolsa recolectora, en las que la posibilidad de falsos positivos por contaminación se estima en un inaceptable 20% a 85%<sup>56, 57, 59, 60</sup>. El estándar de oro para el diagnóstico de IU en pediatría es el crecimiento de cualquier cantidad de bacterias en una muestra obtenida por PSP con una probabilidad superior al 99%<sup>60</sup>. El conflicto se ha suscitado en la selección del punto de corte para muestras obtenidas por medio diferentes como el CTU o la Bolsa recolectora perineal. Hoberman y cols<sup>42</sup>, establecieron que el punto en el cual hubo una menor proporción de contaminación de los especímenes de orina tomados por catéter, se ubicó en  $5 \times 10^4$  UFC. El propio autor ha validado pruebas diagnósticas contra este punto de corte<sup>63, 64</sup>.

Sin embargo otros procesos de validación diagnóstica, en muestras obtenidas por catéter, han tomado puntos diferentes de referencia como  $1 \times 10^3$  UFC<sup>65, 66</sup> y  $1 \times 10^4$  UFC<sup>18, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72</sup>. En muestras tomadas por catéter se estima que la probabilidad de IU es del orden aproximado a 95%<sup>60</sup>, de tal suerte que el 5% de falsos positivos son tolerables con referencia a la punción suprapúbica.

Para el caso de la recolección por método de bolsa la probabilidad de IU fluctúa en mujeres entre 80% y el 99%, (80% con un espécimen, 90% con 2 especímenes positivos, y 95% con tres especímenes positivos) para una densidad  $1 \times 10^5$ , y más del 95% en varones, especialmente si están circuncidados, a  $1 \times 10^4$ <sup>60</sup>.

Durante cierto tiempo se ha promulgado la Gamagrafía Renal DMSA como el patrón de oro de PN. Estudios experimentales con modelos animales, en donde el estándar de referencia lo constituyen los hallazgos histopatológicos de PN, han demostrado una sensibilidad del 100% pero una especificidad del 87%.

**Recomendación:** Mientras no exista otro patrón de referencia más válido y reproducible, el diagnóstico confirmatorio de IU se establecerá, dentro de cierto rango de probabilidades, por la cantidad de UFC en un urocultivo, a un punto de corte que depende del método utilizado para recolectar el espécimen de orina. En aras de disminuir la posibilidad de falsos positivos los métodos recomendados para urocultivo son la PSP y el CTU.

**Nivel de Evidencia:** Fuerte (Basadas en Experimentos clínicos, Series prospectivas y opiniones de expertos)

### **¿Cómo se aumentan las probabilidades de IU ?**

La IU se define mejor cuando quiera que se demuestre en forma simultánea la reacción inflamatoria local y una cifra significativa de bacterias, y esto se logra a través de la determinación de leucocitos, bacterias, Estearasas Leucocitarias (EL), y Nitritos (NI). Estas demostraciones se puede hacer en forma directa e indirecta. Desde el punto de vista directo, la visualización microscópica de bacterias en la orina, sea centrifugada o no, o teñida con gram o no, ha demostrado ser muy específica pero no muy sensible<sup>18, 19, 63, 66, 69, 70, 73, 74</sup>. La demostración de leucocituria tiene menores rendimientos que la bacteriuria y depende específicamente del método de realización; desde principios de la década de los 90, algunos investigadores<sup>63</sup>, han demostrado las ventajas en cuanto a facilidad, rapidez y economía de la determinación de leucocitos por milímetro cúbico, en orinas no centrifugadas obtenidas por catéter, en relación con la forma convencional de Leucocitos por CAP en orinas centrifugadas. En niños febriles, en quienes la orina es tomada por CTU, la IU se define mejor como la presencia de 10 ó más leucocitos por milímetro cúbico, cualquier bacteria detectada (en muestras teñidas o no) y la presencia de una cifra de  $5 \times 10^4$  UFC en el cultivo<sup>19</sup>.

En forma indirecta la presencia de reacción inflamatoria puede ser detectada a través de la dosificación en la orina de Estearasas Leucocitarias (EL), siendo el método aislado más sensible (67% -94%) sin embargo la tasa de falsos positivos fluctúa entre el 6% y el 33%<sup>25</sup>. Los Nitritos son indicadores indirectos de la presencia de bacterias, resaltando de ellos su gran especificidad (90%-100%) pero con una sensibilidad muy inestable (16% – 82%).

**Recomendación:** En niños menores de 2 años con fiebre, las probabilidades de IU aumentan cuando quiera que se demuestre en forma directa o indirecta la presencia de leucocituria o bacteriuria con una probabilidad entre 60% y 93%, que se aumenta hasta 99% si la cifra de bacterias es significativa en un punto que depende del método de recolección de orina.

**Nivel de Evidencia:** Fuerte (Basadas en Experimentos clínicos, Series prospectivas y opiniones de expertos)

Cómo es el rendimiento operativo de las diversas pruebas diagnósticas en IU?

La heterogeneidad tanto en los grupos etáreos, en las prevalencias, en los tipos de población, en los patrones estándar de referencia y sus puntos de corte, en los métodos de recolección de orina, en los métodos de manipulación, transporte, procesamiento y lectura de los especímenes, y el tipo de indicadores que se han utilizado en los diferentes estudios reportados, han traducido en enorme variabilidad conceptual y en una falta de consenso y uniformidad en el momento. Un resumen de ello puede ser cotejado en la tabla 3.

El hemograma, algunos elementos de química sérica, diferentes componentes físico-cito-químicos de la orina, y ciertas imágenes diagnósticas, se han utilizado como indicadores o marcadores de IU.

Los elementos sanguíneos han fallado en demostrar su utilidad en niños, como marcadores diferenciales entre pielonefritis (PN) e IU baja (cistitis) <sup>75</sup> sin embargo, en un proceso que es necesario validar específicamente, existe la sensación de que la probabilidad de PN en un lactante es mayor si este, además de fiebre y uroanálisis positivo, muestra leucocitosis, desviación hacia la izquierda en su diferencial, e incrementa la velocidad de eritrosedimentación y los valores de Proteína-C Reactiva.

Se han comparado pruebas diagnósticas entre sí sin tener en cuenta el urocultivo como patrón de referencia. Por ejemplo la presencia de leucocitos, eritrocitos y bacterias como estándares, han sido validados contra elementos de la Tira Reactiva <sup>76</sup>, <sup>77</sup>; dado que ninguno de los indicadores precitados no se pueden considerar el mejor patrón, hemos recalculado la concordancia entre ellos más allá del azar, mediante Coeficiente Kappa <sup>78</sup>, encontrando primero que ella es del 91% al comparar los elementos celulares contra toda la tira reactiva, segundo la concordancia es del 41% entre Nitritos contra Microscopía, y tercero del 25% entre EL y NI contra Microscopía.

Cifras subnormales de glucosa <sup>79</sup>, concentraciones altas de proteínas, elevado número de eritrocitos, o disminución en la capacidad de concentración urinaria <sup>75</sup>, han sido asociados con IU sin embargo, dados sus pobres rendimientos, no son tenidas en cuenta regularmente.

En resumen, el método convencional más utilizado para aproximarse al diagnóstico es la sumatoria de los aportes del **Uroanálisis** con la determinación de Esterasas Leucocitarias, Nitritos y conteo de Leucocitos y Bacterias en **Tiras Reactivas** y **Microscopía** respectivamente con el **Urocultivo** como patrón de referencia.

Lachs y colaboradores <sup>80</sup>, demostraron claramente que las pruebas convencionalmente utilizadas en IU son susceptibles al Sesgo de Espectro. Esto quiere decir que el rendimiento de estas pruebas es diferente en diferentes niveles del espectro clínico de la enfermedad y puede ser el más importante determinante de la enorme variabilidad de las características operativas reportadas.

La evidencia revela que el verdadero valor de las diferentes componentes del uroanálisis descansa en el **VALOR PREDICTIVO NEGATIVO** que ellos arrojan. Es decir la negatividad en todos los ítems del uroanálisis virtualmente descarta la presencia de IU.

La Esterasa Leucocitaria con 67% de sensibilidad en bajas prevalencias y 94% en altas, es la prueba aislada más sensible, con una especificidad muy variable entre el 63% y el 92% <sup>25</sup>. Estas características la colocan aisladamente, como la preferida para **descartar** IU en situación de prevalencias altas. Una EL negativa, ante una probabilidad clínica relativamente aumentada, prácticamente descarta IU.

Si bien la alta especificidad de los Nitritos (NI), que fluctúa entre 90% y 100%, determina que la mayoría de exámenes con resultado positivo sean prácticamente **confirmatorios**, la tasa de falsos negativos (18% a 84%), con posibilidades de no detectar un número importante de enfermos, es inaceptablemente alta <sup>25</sup>.

El único Meta-análisis que ha comparado el rendimiento operativo de las pruebas en pediatría <sup>81</sup> estableció que la presencia de EL ó NI es la mejor combinación en cuanto a sensibilidad y especificidad para **descartar** IU. Sin embargo en niños febriles la ausencia de EL o NI, no descartan totalmente la existencia de IU <sup>82</sup>.

El desempeño de la microscopía ha tenido variaciones dependiendo de si la muestra fue objeto de centrifugación, tinción, la

forma de lectura, o el punto de corte empleado tanto en el indicador como en el patrón de referencia <sup>19, 63, 64, 73, 81, 82</sup>. Esta diversidad, las dificultades en la realización, y los riesgos de sesgo al realizarlos han introducido gran variabilidad.

Una docena de trabajos de aceptable calidad se han dedicado a la exploración de la utilidad de los leucocitos, de bacterias, o de ambos <sup>18, 63-66, 66, 69, 72-74, 81-82</sup>.

Existen 2 formas de determinar la cifra de leucocitos: 1) Recuento del número por Campo de Alto Poder en orinas centrifugadas, cuyo punto de corte de mejor rendimiento se ha ubicado en 5 leucocitos/CAP <sup>19, 63, 65, 66, 69</sup>. 2) Recuento del número por milímetro cúbico en orinas no centrifugadas, con un punto en 10 leucocitos/mm<sup>3</sup> <sup>19, 63, 64, 73, 82</sup>. La leucocituria medida por uno u otro método muestra una sensibilidad entre 32% y 91% <sup>18, 19, 63, 64, 66, 69, 70, 73, 74, 81, 82</sup>. Existe cierta tendencia a que los valores más altos a este respecto son dados por las determinaciones por milímetro cúbico. En este sentido Gorelick encuentra en su meta-análisis una sensibilidad 79% (95% IC 57%-92%) <sup>81</sup>. Pequeñas descensos en los puntos de corte leucocitario resultan en grandes modificaciones de la sensibilidad; por ejemplo, si se coloca 1 leucocito/CAP como diagnóstico, la sensibilidad es del 77%, que cae al 32% si el diagnóstico se hace con 10 leucocitos/CAP <sup>19</sup>. A menor cifra de leucocitos mayor sensibilidad pero menor especificidad.

La especificidad muestra un rango menor de variabilidad (72% - 100%) y es de mejor rendimiento que la sensibilidad. El meta-análisis lo ubica en 89% (95% IC 37%-95%) <sup>81</sup>. El Valor predictivo Positivo (VPP) es pobre (8% -56%), y el Valor predictivo Negativo (VPN) excelente (94% -99%).

La determinación del número de bacterias se ha llevado a cabo por medio de muestras no centrifugadas, teñidas de gram, y medidas por campo de inmersión de aceite (Gram de orina sin centrifugar –

GOSC-), o por método semicuantitativo en muestras de orina centrifugada, mediante la densidad por Campo de Alto Poder (Bacteriuria Semicuantitativa – BSC-). El proceso de centrifugación aumenta la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la prueba <sup>19, 69, 83</sup>. Contrariamente, en la medida en que se escogen cifras mayores de densidad bacteriana como diagnóstico la especificidad y el VPP aumentan. De cualquier manera y en términos generales, el rendimiento del GOSC luce mejor en términos de Especificidad y la BSC en términos de Sensibilidad. Las características operativas en la detección de cualquier bacteria son para el primero: Sensibilidad 84% -96%, Especificidad 83% - 91%, VPP: 20% -28%, VPN: 95% -99%, y para la segunda Sensibilidad 86% -100%, Especificidad 37% - 63%, VPP: 11% -40%, VPN: 96% -99%.

Aisladamente el GOSC no ha mostrado ventajas con respecto a la BSC para efectos de tamizaje, en condiciones de prevalencia aumentada <sup>74</sup>.

En la última década ha suscitado interés el desempeño simultáneo de la cuantificación de leucocitos por milímetro cúbico en cámara de Neubauer (hemocitómetro) y la tinción de gram <sup>63, 65</sup>. Los UA conformados por estas dos pruebas se les ha denominado “Fortalecidos”. Estos se realizan en muestras de orina no centrifugadas, requiriendo menor inversión en tiempo y recurso, que aquellos utilizados en el uro-análisis convencional. Bajo condiciones óptimas e ideales el uro-análisis fortalecido ha demostrado mejores rendimientos clínicos y de costos <sup>63</sup> que el tradicional, resaltando unas características operativas cercanas al ideal, sencillez, y rapidez, pero desafortunadamente no son realizadas cotidianamente en los laboratorios. En este sentido, en niños febriles, con muestras de orina tomadas por CTU o PSP, la IU se define mejor por la presencia simultánea de 10 o más leucocitos/mm<sup>3</sup>, cualquier bacteria

en el Gram de Orina sin Centrifugar (GOSC), y  $5 \times 10^4$  UFC en el urocultivo <sup>19</sup>.

Ninguna de las pruebas rápidas diseñadas pueden detectar todas las IU y no superan al urocultivo.

En bajas prevalencias se deben preferir pruebas altamente sensibles para descartar la condición de interés en aquellos sanos o evitar el subdiagnóstico.

En IU una prueba es tan costo-efectiva como el urocultivo, si en orinas obtenidas por CTU y PSP estas alcanzan por lo menos una sensibilidad del 92% y una especificidad del 99% <sup>25</sup> y ninguna prueba por separado ha logrado este rendimiento.

La combinación en forma paralela de elementos del UA aumenta la sensibilidad diagnóstica; EL, o NI, o microscopía para leucocitos o bacterias muestran una sensibilidad virtualmente del 100% y una especificidad de 60% <sup>66, 84, 85, 86</sup>. La presencia de leucocito y simultáneamente bacterias, muestran una especificidad del 99% <sup>63,66,84,85,86, 87</sup>.

La presencia de cualquier elemento positivo (Esterasas, o Nitritos, o leucocitos, o bacterias), en orinas adecuadamente recogidas y leídas en no más de 1 hora, alcanzan los mejores rendimientos comparables con el urocultivo. De esta manera, en aras de aumentar la sensibilidad del UA, se deberá considerar como Positivo y Sugestivo de IU a todo espécimen que tenga al menos una alteración en los siguientes indicadores de referencia: Cualquier título de Esterasas Leucocitarias; Cualquier título de Nitritos; Cualquier Bacteria detectada, cuya muestra haya o no sido teñida o centrifugada; Cinco (5) ó más leucocitos por CAP en muestras centrifugadas; Diez (10) ó más leucocitos por  $\text{mm}^3$  en muestras no centrifugadas. En la medida en que más de esos indicadores sean positivos las probabilidades de IU se irán incrementando.

### **Recomendación**

Dado que la probabilidad basal de IU en los lactantes febriles, sin foco evidente, en un servicio de Urgencias es relativamente bajo, que la sensibilidad aislada, de las pruebas rápidas no es óptima, y que existe el sesgo de espectro referido, se deberá instituir una estrategia que simultanea y paralelamente explore diferentes componentes del uroanálisis a fin de aumentar la sensibilidad, disminuir el número de falsos negativos y aumentar el valor predictivo negativo. La presencia de uno u otro signo positivo aumentan la sensibilidad y el VPN, la presencia de uno y otro aumenta la especificidad y el VPP.

**Evidencia:** Muy Buena (Basada Estudios de prevalencia para pruebas diagnósticas)

### **¿Cuáles son los gérmenes más frecuentemente aislados en IU ?**

Cerca del 95% de los gérmenes aislados, reportados en la literatura, son **Gram Negativos** de tipo entérico, sobresaliendo la *Escherichia Coli* (76% - 90%), seguida por *Klebsiella* (0.5% -8%), *Proteus* (0.5% - 6%), *Enterobacter* (0.8% - 5%), *Pseudomona* (2%), y *Serratia* (0.8%). Los gérmenes Gram positivos se limitan al tipo del *estafilococo* y *enterococo* pero en su frecuencia no supera el 5%.

*Escherichia Coli* (76% -90%)  
<sup>65, 69, 74, 82, 88, 89, 90</sup>  
*Klebsiella* (0.5% -8%) <sup>65, 69, 74, 82, 88, 89</sup>  
*Proteus* (0.5% - 6%) <sup>65, 69, 74, 88, 89</sup>  
*Stafilococo s.p.* (1% - 5%) <sup>65, 69, 74</sup>  
*Pseudomona* (2%) <sup>88, 89</sup>  
*Enterobacter* (0.8% - 5%) <sup>82, 88</sup>  
*Enterococos* (8%) <sup>88</sup>  
*Serratia* (0.8%) <sup>88</sup>

**Recomendación:** En primera instancia si se quiere iniciar tratamiento empírico para un episodio agudo de IU, previo a conocer el resultado del urocultivo, se deberán emplear antibióticos con un espectro

específico **contra gérmenes gram negativos de tipo entérico**, aunque no desconociendo la probabilidad remota de gérmenes gram positivos tipo Staphilococo o Enterococos.

**Nivel de Evidencia:** Buena (series prospectivas, Estudios de pruebas diagnósticas)

### **¿Cuál es el tratamiento antibiótico específico?**

Uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la IU es la administración de antibióticos. Estudios experimentales en modelos animales, han demostrado suficientemente que la administración pronta de antibióticos pueden prevenir o reducir significativamente las cicatrices renales <sup>91</sup>. El impacto inicial que se persigue es el de detener la replicación y disminuir la población crítica de bacterias para así prevenir el daño tisular; sin embargo es la reacción inflamatoria generada por las bacterias, y no su número absoluto, lo que modifica la aparición de cicatrices <sup>91</sup>.

De cualquier manera los fines últimos que se pretenden obtener son los de prevenir daños estructurales a largo plazo, a través fundamentalmente de la erradicación bacteriana del árbol urinario, muy especialmente del parenquima renal.

Todos los antibióticos que consuetudinariamente han sido contemplados, con un espectro terapéutico para los gérmenes prevalentes, muestran aceptables tasas de erradicación bacteriana (arriba del 80%).

Las connotaciones de todo orden son diferentes si se está en presencia de una pielonefritis o de una cistouretritis. La primera es una condición severa que potencialmente pone en peligro la vida del paciente a corto o largo plazo y que requiere de manejo hospitalario y administración antibiótica intravenosa, la

segunda, guardadas las proporciones, es una entidad relativamente benigna sin las implicaciones de la primera, y que según el estado clínico puede ser sujeta de manejo ambulatorio por vía oral.

Como se ha revisado en párrafos anteriores, los elementos para diferenciar entre una u otra han fallado o son de pobre consistencia. La ausencia de lineamientos uniformes ha determinado la conducción de investigaciones, a este respecto, con definiciones operativas disímiles lo que ha impedido la generalización de los resultados a poblaciones aun clínicamente similares.

Si bien la gran heterogeneidad de resultados en los diferentes estudios conducidos, las preguntas implícitas que se pueden detectar se encuentran bajo cuatro dominios, ocasionalmente independientes: manejo hospitalario vs. ambulatorio, ruta de administración, tipo de antibiótico, tiempo de administración.

Aun cuando no existe evidencia directa, los autores tienen el sentimiento y la experiencia que en situaciones en donde el vómito más intenso o es mayor la alteración del estado general, aumentan las probabilidades de pielonefritis y en el mismo sentido su severidad. Dado lo anterior y siguiendo los lineamientos de Baraff y colaboradores, en cuanto hace referencia al manejo de los niños menores de 36 meses con fiebre sin foco evidente <sup>46</sup>, es recomendable que cuando las condiciones generales sean deficientes, con un estado de urosepsis instaurado, especialmente en niños menores de 3 meses; si existe deshidratación o conflicto con la hidratación o la administración de líquidos por la vía oral, ya sea por rechazo o por vómito; o que haya dificultades para la asistencia médica oportuna, se interne al paciente y se maneje por vía intravenosa.

Aquellos en aceptable estado general, si están tolerando la vía oral, se encuentran hidratados, o son mayores de tres meses, podrán ser tratados, a discreción del médico a cargo, en forma ambulatoria.

Dado el rango de gérmenes condicionantes aislados y los reportes locales de resistencias bacterianas crecientes a la Ampicilina, los antibióticos parenterales de elección se han circunscrito a las cefalosporinas (de primera a cuarta generación) solas o asociadas a los aminoglucósidos (Anexo 9, Tabla 5) y para el caso de los antibióticos orales el trimetoprim-sulfametoxazol y las cefalosporinas orales<sup>88, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98</sup>

Las diferencias en los beneficios en cuanto a eficacia de los diversos antibióticos parenterales son relativamente pocos y bajo esta perspectiva, la elección antibiótica dependerá de otros factores como la seguridad, los costos, la calidad, el patrón de resistencia local, la disposición del medicamento y las facilidades logísticas y humanas para su administración, o la tasa de efectos secundarios etc.

Para estos últimos, si bien la gentamicina tiene los mejores reportes de eficacia (virtualmente 100%), la probabilidad de efectos oto-nefrotóxicos es elevada; esta se disminuye si se dispone de su dosificación sérica, lo que encarece los costos y no excluye totalmente su ocurrencia. La gentamicina a juicio del panel podría darse como coadyuvante en aquellos casos severos, con evolución inadecuada o con sospecha de absceso renal.

Dado que ocurre mejoría de la sintomatología y de los signos de sepsis en un plazo habitual de 72 horas (momento en que se supone controlada la infección)<sup>8</sup>, y que a continuación se consolidará el tratamiento por unos días más con un antibiótico oral **de la misma línea**, las cefalosporinas se ajustarían idealmente a este proceso terapéutico lógico. Sin embargo, los tratamientos de consolidación probados (Tabla 4, Anexo8) han comparado preferentemente al Trimetoprim-Sulfametoxazol contra la Amoxicilina con ligeros beneficios del primero.

No existen reportes en los que se haya comparado, así sea como serie de casos tratados, la administración parenteral contra la oral de antibióticos. En algunas ocasiones Gentamicina (dosis única diaria por 10 días)<sup>98</sup> ó ceftriaxona (dosis única)<sup>99</sup>, han demostrado ser totalmente efectivas en aquellos casos en los que la terapia oral falló.

Se han reportado terapias en IU de diferentes intensidades y duración: dosis única, dosis única diaria por 3 días, cuatro o 10 días de tratamiento. El perfil de estos trabajos no tienen una clara definición y diferenciación entre las IU altas y bajas. En todos ellos el trimetoprim-sulfametoxazol fue consistentemente mejor con un riesgo atribuible del 4% al 42%. En aquellos tratados con amoxal, no hay diferencias en las tasas de curación inicial y recidivas en la administración de una sola dosis, 3 días, o 10 días de tratamiento. Diversos estudios han comparado 7 ó 10 días contra dosis única diaria por tres días arrojando mejorías atribuibles de la primera en rangos del 5% al 21%<sup>92, 94-96, 98, 99</sup>

En resumen, los manejos a corto plazo (menores de 3 días) no han demostrado ser

mejores que los de 7 días, pero un **mínimo necesario** no ha sido demostrado **todavía**.

A juicio del panel de expertos, aquellos con un curso de enfermedad leve pueden ser susceptibles de manejo ambulatorio durante **7 (siete)** días, hasta que se decidirá si continuar con profilaxis.

Aquellos con cuadros clínicos más severos, en quien es más probable e implícito la existencia de una forma más intensa de pielonefritis, serán susceptibles de manejo intravenoso inicial durante los tres primeros días, para continuar la consolidación durante **14 (catorce)** días, momento en que se decidirá si se continúa profilaxis.

## REFERENCIAS

1. Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayard RSA, Pritchard KI, Gafni A, Laupacis A. The Practice Guidelines Development Cycle: A conceptual Tool for Practice Guideline Development and implementación. *J. Clin Oncol* 1995; 13(2):502-512.
2. Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A, et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotics agents. *Chest* 1992;102:305S-311S.
3. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotics agents. *Chest* 1989;95:2S-4S.
4. US Department of Health Services, Public Health Service. Agency for Health Care Policy and Research (1992).
5. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: The relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney International* 1981; 19:654-62.
6. Ginsberg CM, McCracken GH. Urinary tract Infections in Young Infants *Pediatrics* 1982 69(4):409-12.
7. Fredman AL, Vates TS, Slovis TL, Fischer H, Stewart GM. Evaluation the Child with UTI: Controversy and Consensus. *Dialogues in Pediatric Urology* 1998;21(2):1-8.
8. Winberg J. Clinical Aspects of Urinary Tract Infection. In Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL Eds. *Pediatric Nephrology*. 2 Edition. William & Wilkins, Baltimore 1987: 626-46.
9. Stull TL, Lipuma JL. Epidemiology and Natural History of UTI in Children. *Med Clin NA* 1991; 75(2):287-97.
10. Francois P, Croize J, Bost C, Wollschlager K. Etude comparant le cefixime a l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement par voie orale des infections urinaires de l'enfant 1995. *Arch Pediatr*; 2(9):897
11. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Trends in the health burden due to urinary tract infection in children in Australia. *J Paediatr Child Health* 1997 Oct; 33(5):434-8
12. Kunin C. Urinary tract Infection in Children. *Hosp Pract* 1976;11:91-98.
13. Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974;(suppl 252) 63:1.

14. Wimberg J, Bergstrom, Jacobson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Intl* 1975; 8:101.
15. T Mitchell CK, Franco SM, Vogel RL. Incidence of urinary tract infection in a n inner-city outpatient population. 1995. *J Perinatol*; 15(2): 131 - 4.
16. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract Infections in Young Infants *Pediatrics* 1982 69(4):409-12.
17. Asscher AW, McLachlan MSF, Verrier-Jones, et al. Screening for asymptomatic urinary tract infection in schoolgirls. *Lancet* 1973;2:1-5
18. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin NA* 1987;1:713-29.
19. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993; 123(1):17-23.
20. Roberts KB, Charney E, Sweren RJ, et al. Urinary tract Infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. *J Pediatr* 1983; 103:864-7.
21. Ginsberg CM, McCracken GH Jr Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*. 1982; 69:409-412.
22. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*. 1985; 75:901-903.
23. Wiswell TE, Roscelli JD Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*. 1986; 78:96-99.
24. Wiswell TE, Hachey WE Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32:130-13.
25. Downs SM. Technical Report: Urinary tract infection in febrile infants and young children *Pediatrics* 1999. 103(4) p.e. 54.
26. Buys H, Pead L, Hallett R, Maskell R Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *Br Med J*. 1994; 308:690-692.
27. Cohen M The first urinary tract infection in male children. *Am J Dis Child*. 1976; 130:810-813.
28. Shah KJ, Robins DG, White RH Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child*. 1978; 53:210-217.
29. Hellstrom M, Jacobson B, Marild S, Jodal U. Voiding cystourethrography as a predictor of reflux nephropathy in children with urinary-tract infection. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152: 801-804.
30. Littlewood JM. 66 infants with UTI in first month of life. *Arch Dis Child* 47:218, 1972.
31. Pylkkanen J, Vliiska J, Koskimies O. The value of diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 879 - 83.).
32. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at higher risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 349: 17 -19 1997.
33. Bergson SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, et al. *BMJ* 1997;315(7173):905-8
34. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Educ)*. 1984; 289:299-303.
35. Bisset GS III, Strife JL, Dunbar JS Urography and voiding cystourethrography: findings in girls with urinary tract infection. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 148:479-482.
36. Gleeson FV, Gordon I Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991; 66:1282-1283.
37. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Educ)*. 1984; 289:299-303.
38. Mihindukulasuriya JC, Maskell R, Polak A A study of fifty-eight patients with renal scarring associated with urinary tract infections. *Q J Med*. 1980; 49:165-178.
39. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood: a 27-year follow up. *Pediatr Nephrol*. 1992; 6:19-24.
40. Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, McLaine PN Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr*. 1993; 123:559-563.
41. Welch TR, Forbes PA, Drummond KN, Nogrady MB Recurrent urinary tract infection in girls: group with lower tract findings and a benign course. *Arch Dis Child*. 1976; 51:114-119.
42. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124:513 - 9.
43. North AF. Bacteriuria in children with acute febrile illnesses. *J Pediatr* 1963;63:408-11.
44. Bonadio WA. Urine culturing technique in febrile infants. *Pediatr Emerg Care* 1987; 3:75-78.
45. Bauchner H, Philipp B, Dashefsky B, Klein JO Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6:239-242.

46. Baraff L, Bass JW, Fleisher GR, Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*. 1993; 92:1-12.
47. Tappin DM, Murphy AV, Mocan H, et al. A prospective study of children with first acute symptomatic E Coli urinary tract infection: early 99 m technetium dimercaptosuccinic acid scan appearances. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:923-29.
48. Verboven M, Ingels M, Delree M, Piepsz A. 99 mTc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. *Pediatr Radiol* 1990;20:540-42.
49. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighon DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-49.
50. Jodal U, Hansson S. Urinary tract infection. In Holliday MA, Barrat TM, Avner DE. *Pediatric Nephrology*. 3<sup>rd</sup> Edition. Williams and Wilkins. Baltimore. 1994 ; 950-62.
51. Djojohadipringgo R, Abdul Hamid RH, Thahir S, Karim A, Darsono I Bladder puncture in newborns: a bacteriological study. *Paediatr Indones*. 1976; 16:527-534.
52. Pryles CV, Atkin MD, Morse TS, Welch KJ Comparative bacteriologic study of urine obtained from children by percutaneous suprapubic aspiration of the bladder and by catheter. *Pediatrics*. 1959; 24:983-991.
53. Kramer MS, Tange SM, Drummond KN, Mills EL Urine testing in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J Pediatr*. 1994; 125:6-13.
54. Taylor CM, White RH The feasibility of screening preschool children for urinary tract infection using dipslides. *Int J Pediatr Nephrol*. 1983; 4:113-114.
55. Turck M, Goffe B, Petersdorf RG. The urethral catheter and urinary tract infection. *J Urology* 1962; 88:834-37.
56. Schlager TA, Dunn ML, Dudley SM, Lohhr JA. Bacterial Contamination rate of urine collected in a urine bag from healthy non-toilet- trained male infants. *J Pediatr* 1990; 116(5):738-39.
57. Leong YY, Tan KW, Bladder aspiration for diagnosis of urinary tract infection in infants and young children. *J Singapore Paediatr Soc*. 1976: 18:43-47.
58. Sorensen K, Lose G, Nathan E. Urinary tract infection and diurnal incontinence in girls. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 146-47.
59. Shannon F, Sepp E, Rose G. The diagnosis of bacteriuria by bladder puncture in infancy and childhood. *Aust Paediatr* . 1969; 5:95-100.
60. Bergman DA, Baltz RD, Cooley JR, Goldberg MJ, et al. Practice Parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*;102(4):843-52.
61. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-54. ...Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Int Med* 1957;100:709-713.
62. Kunnin CM, White LVA, Hua TH. Reassessment of the importance of "Low-Count" Bacteriuria in Young Women with Acute Urinary Symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454-60.
63. Hoberman A, Wald H, Panchansky L, Reynolds EA, Young S. Enhanced Urinalysis as a Screening Test for Urinary tract infection. *Pediatr*. 1993; 91:1196-99.
64. Hoberman A, Wald H, Reynolds EA, Panchansky L, , Charon M. Is Urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children?. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:15:304-9.
65. Shaw KN, Hexter D, McGowan KL, Schwartz JS. Clinical Evaluation of a rapid screen test for urinary tract infections in children. *J Pediatr* 1991;118(5):733-36.
66. Lorh JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn M, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. *J Pediatr*1993;122:22-5.
67. Cannon HJJr, Goetz ES, Hamoudi AC, et al. Rapid Screening and microbiologic processing of pediatric urine specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4:11-7.
68. Marsik FJ, Owens D, Lewandowski J. Use of leucocyte esterase and nitrite tests to determine the need for culturing urine specimens from a pediatric and adolescent population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;4:181-3.
69. Weinberg AG, Gan VN. Urine screen for bacteriuria in symptomatic pediatric outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:651-4.
70. Goldsmith BM, Compos JM. Comparison of Urine dipstick, microscopy, and culture for the detection of bacteriuria in children. *Clin Pediatr* 1989; 29:214-8.
71. Wenz B, Lampasso JA. Eliminating Unnecessary Urine Microscopy: Results and performance Characteristic of an Algorithm Based on Chemical Reagent Strip Testing. *Am J Clin Pathol* 1989;92:78-81.

72. Craver RD, Abermanis JG. Dipstick only urinalysis screen for the pediatric emergency room. *Pediatr Nephrol* 1997;11:331-333.
73. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for Urinary tract infection in Infants in the Emergency Department: Which Test is best?. *Pediatrics* 1998; 101(6), p. 1.
74. Lema A, Ruiz JG, Gastelbondo R. Desempeño del frotis de orina sin centrifugar con tinción de gram y de la bacteriuria semicuantitativa en el diagnóstico y en el tamizaje de infección urinaria en pediatría. *Pediatría* 1994;29(4):10-15.
75. Jodal U, Lindberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64:201-8.
76. Hamoudi AC, Bubis SC, Thompson C. Can the Cost Savings of Eliminating Urine Microscopy in Biochemically Negative Urines Be extended to Pediatric Population?. *AJCP* 1986;86(5):658-60).
77. Morrison MC, Lumm G. Dipstick Testing of Urine - Can it Replace Urine Microscopy. *AJCP* 1986;85(5):590-94).
78. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Duxbury Press. California USA. 3 Edition. 1990: 455-59.
79. Scherstén B, Fritz H. Subnormal levels of glucose in urine. *JAMA* 1967;201(12): 129-132.
80. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR, Schwartz JS. Spectrum Bias in the Evaluation of Diagnostic Test: Lessons from the Rapid Dipstick Test for Urinary Tract Infection. *An Inter Med* 1992;117(2):135-140.
81. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for detection of UTI in children: a meta-analysis. *Memories of an annual meeting AAP*. 1998.
82. Hansson S, Brandstrom P, Jodal U, Larsson P. Low Bacterial counts in infants with urinary tract infection. *J Paediatr* 1998;132:180-2.
83. Littlewood JM, Jacobs SI, Ramsden CH Comparison between microscopical examination of unstained deposits of urine and quantitative culture. *Arch Dis Child*. 1977; 52:894-896.
84. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Horder M, Andersen HJ, Jorgensen PJ Falsely negative urinary leucocyte counts due to delayed examination. *Scand J Clin Lab Invest*. 1980; 40:259-261.
85. Lam CN, Bremner AD, Maxwell JD, Murphy AV, Low WJ Pyuria and bacteriuria. *Arch Dis Child*. 1967; 42:275-280
86. Houston IB. Pus cell and bacterial counts in the diagnosis of urinary tract infections in childhood. *Arch Dis Child*. 1963; 38:600-605.
87. Pfaller M, Ringenber B, Rames L, Hegeman J, Koontz F The usefulness of screening tests for pyuria in combination with culture in the diagnosis of urinary tract infection. *Microbiol Infect Dis*. 1987; 6:207-215.
88. Bianchetti MG, Markus-Vecerova D, Schaad UB, Antibiotic treatment of urinary tract infections in hospitalized children. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125(6):201-206.
89. Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, et al. Cefepime vs. Cefazidime treatment of pyelonephriti: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):639-44.
90. García-Muñoz MT, Cerezo-Pancorbo JM, Martínez-Bastida G, et al. Suprapubic bladder aspiration. Utility and complications. *An Esp Paediatr* 1996;45(4):377-9.
91. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: The relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney International* 1981; 19:654-62).
92. Kosnadi L, Widayat R, Wastoro D, Yunanto A, Gunawan R Treatment of acute urinary tract infection in children with pipemidic acid. *Paediatr Indones*. 1989; 29:228-232.
93. Hhan AJ. Efficacy of single-dose therapy of urinary tract infection in infants and children: a review. *J Natl Med Assoc* 1994;86(9):690-6.
94. Madrigal G, Odio CM, Mohs E, Guevara J, McCracken GH Jr Single dose antibiotic therapy is not as effective as conventional regimen for management of acute urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7:316-319.
95. Stahl G, Topf P, Fleisher GR, Norman ME, Rosenblum HW, Gruskin AB Single-dose treatment of uncomplicated urinary tract infections in children. *Ann Emerg Med*. 1984; 13:705-708.
96. Nolan T, Lubitz L, Oberklaid F Single dose trimethoprim for urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1989; 64:581-586.\*\*\* Pitt WR, Dyer SA, McNee JL, Burke JR Single dose trimethoprim-sulphamethoxazole treatment of symptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*. 1982; 57:229-231.
97. Dagan R, Phillip M, Watemberg NM, Kassis I Outpatient treatment of serious community-acquired pediatric infections using once daily intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6:1080-1084.

- Principi N, Gervasoni A, Reali E, Tagliabue P Treatment of urinary tract infections in children with a single daily dose of gentamicin. *Helv Paediatr Acta* 1977; 32:343-350).
98. Dagan R, Phillip M, Watemberg NM, Kassis I Outpatient treatment of serious community-acquired pediatric infections using once daily intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6:1080-1084).
99. Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 12(9):798-800.
100. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J*; 15(5): 404 - 8.
101. Honkinen O, Ruuskanen O, Rikalainen H, Makinen EO, Valimaki I Ultrasonography as a screening procedure in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis*. 1986; 5:633-635.
102. Stokland E, Hellstrom M, Hansson S, Jodal U, Oden A, Jacobsson B Reliability of ultrasonography in the identification of reflux nephropathy in children. *Br Med J*. 1994; 309:235-239.
103. Gleeson FV, Gordon I Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991; 66:1282-1283.
104. Hellstrom M, Jacobsson B, Marild S, Jodal U Voiding cystourethrography as a predictor of reflux nephropathy in children with urinary-tract infection. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 152:801-804.
105. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood: a 27-year follow up. *Pediatr Nephrol*. 1992; 6:19-24.
-

---

---

---

---