



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Características clínicas y desarrollo de complicaciones en  
pacientes pediátricos con infecciones de vías urinarias  
recurrentes en un hospital de tercer nivel**

**PRESENTA**

**DR. FIDEL ANGEL GALEANA BAHENA**

**Residente de Nefrología Pediátrica**

**Tesis para obtener el título de:**

**Nefrólogo Pediatra**

**Asesores:**

**Dra. Claudia del Carmen Zepeda Martínez**

**Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz**

**Ciudad Universitaria, CD. MX., 2019**

**Facultad de Medicina**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## Contenido

RESUMEN: .....	4
ANTECEDENTES .....	5
Introducción .....	5
Diagnóstico de las infecciones de vías urinarias .....	5
Epidemiología.....	5
Patogénesis .....	6
Definición de Infección de vías urinarias recurrentes.....	7
Complicaciones de infección de vías urinarias recurrentes: Nefropatía cicatricial .....	8
JUSTIFICACIÓN .....	11
Preguntas de investigación .....	12
OBJETIVOS .....	14
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS .....	15
Lugar donde se realizará el estudio: .....	15
Tipo de estudio:.....	15
Población de estudio:.....	15
Inicio de la cohorte:.....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de exclusión .....	15
Tamaño de la muestra .....	16
VARIABLES .....	17
Definición de las variables.....	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	20
Análisis estadístico .....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
RESULTADOS .....	23
Selección de pacientes .....	23
Características generales de los pacientes incluidos .....	23
Características generales de los microorganismos aislados .....	24

Características generales de la ultrasonografía en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes.....	25
Factores asociados a desarrollo de cicatrices renales en IVUr .....	26
Daño renal .....	27
Disminución de la tasa de filtrado glomerular .....	29
Proteinuria.....	30
Hipertensión arterial sistémica .....	31
Factores relacionados a la presencia de daño renal en los niños con IVU recurrentes.....	32
DISCUSIÓN.....	33
Hallazgos principales:.....	33
CONCLUSIONES .....	37

## **RESUMEN:**

Antecedentes: Las infecciones de vías urinarias (IVU) son comunes en la infancia con una prevalencia de un 5% de los niños entre 2 a 24 meses, estas tienden a ser recurrentes hasta en el 30% de los casos causando comorbilidades como cicatrices renales, hipertensión y enfermedad renal crónica. Los factores de riesgo para el desarrollo de la IVU en general son: sexo femenino, no tener circuncisión, tener alguna alteración funcional y/o anatómica. El diagnóstico de IVU recurrente (IVUr) se define como 3 IVU en 6 meses o 4 en un año sin ser diferentes los factores de riesgo de un evento único pero asociado a su recurrencia un desarrollo hasta en un 40% de cicatrices renales y sus comorbilidades como hipertensión hasta en el 38% y enfermedad renal crónica hasta en el 10% de los casos; recomendando así la prevención de las IVU, tratamiento oportuno y seguimiento a largo plazo.

Objetivo: Describir el curso clínico de los pacientes pediátricos detectados con infección de vías urinarias recurrentes, identificar el porcentaje de pacientes con IVUr atendidos en un Hospital de tercer nivel que desarrollan enfermedad cicatricial e identificar los factores de riesgos relacionados a la aparición de enfermedad cicatricial.

Material y métodos: Se realizó el registro de las características clínicas de los pacientes en el servicio de nefrología pediátrica con diagnóstico de IVUr entre los años febrero del 2015 y febrero 2017, obteniendo además información sobre la frecuencia de complicaciones asociadas a estas. Estas características fueron: sexo, edad pediátrica al diagnóstico, estado nutricional, microorganismo implicado en las IVU, talla renal inicial y final de los pacientes, factores relacionados al desarrollo de cicatrices renales y daño renal (sexo, etiología, ultrasonido anormal, patógeno diferente a Escherichia coli, reflujo vesicoureteral (RVU) y daño renal (disminución de tasa de filtración glomerular, hipertensión, proteinuria). El diseño del estudio es observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El análisis estadístico se llevó a cabo con estadística descriptiva, representando los resultados obtenidos en tablas de frecuencia.

Resultados: Se obtuvieron 48 pacientes para el estudio de los cuales 89% fueron mujeres, la edad pediátrica más frecuente fue la preescolar un una mediana de edad de 48 meses, el 89% presentó un estado nutricional adecuado. El 89% se vieron afectados por Escherichia coli. La mediana para el ultrasonido renal de ambos riñones fue en percentil 50 manteniéndose en percentil 50 tras al finalizar el seguimiento. El 83% de los pacientes fueron afectados por cicatriz renal y 62% de los pacientes tuvieron algún dato de daño renal que entre los factores relacionados a la presencia de cicatriz y daño renal solo se halló al ultrasonido renal alterado estadísticamente significativo.

Conclusiones: El 83% de los pacientes con IVUr desarrollaron nefropatía cicatricial. La presentación más común de daño renal fue la disminución de la tasa de filtración glomerular. El 47% de los pacientes con IVUr desarrollan disminución de la tasa de filtración glomerular. El 62% de los pacientes con esta patología presentaron algún tipo de complicación asociada a la enfermedad cicatricial. El factor de riesgo relevante en este estudio para sospechar cicatriz renal y daño renal fue el ultrasonido renal alterado.

## **ANTECEDENTES**

### **Introducción**

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son comunes en la infancia, solo por debajo de las infecciones de vías aéreas superiores, en muchos niños, estas infecciones son recurrentes, causando comorbilidades como cicatrices renales, hipertensión y en último caso, enfermedad renal crónica (1).

### **Diagnóstico de las infecciones de vías urinarias**

El urocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico de la infección de vía urinaria. La infección de vía urinaria es mejor definida como bacteriuria significativa en pacientes con piuria (evidencia de una respuesta inflamatoria) (2), siendo el primer parámetro variable dependiendo del método en que se recolecta la muestra (3):

- Chorro medio: El resultado debe demostrar 100,000 o más unidades formadoras de colonias (UFC/ml) de un solo uropatógeno.
- Cateterización: Se define como bacteriuria significativa por este método el crecimiento igual o mayor de 50,000 UFC/ml de un solo uro patógeno (4).
- Punción supra púlica: Siendo positivo el resultado por este método el crecimiento de cualquier uropatógeno

En cuanto a la piuria, la presencia de leucocitos en la orina no es específico de IVU, una infección de vía urinaria sin piuria es poco común pero no rara y representa aproximadamente el 10% de los niños con IVU, el juicio clínico del médico deberá decidir si se inicia o no tratamiento antibiótico. (5)

### **Epidemiología**

La asociación americana de pediátrica refiere en su guía de práctica clínica que estima la prevalencia de infecciones de vías urinarias (IVU) aproximadamente en 5% de los niños de 2 a 24 meses (6). El riesgo es 3 a 5 veces más alto en las niñas que en los niños (1.8% en niños y hasta 7.8% en niñas (7). Aproximadamente entre el 8 al 30% de los niños con una IVU, desarrollarán una o más reinfecciones. (8)

Las enterobacterias Gram negativas de la familia Enterobacteriaceae son la causa más común de las IVU en los niños de todas las edades, siendo Escherichia coli (E. coli) la responsable de hasta el 85% de los casos. (9)

### Patogénesis

Las infecciones de vías urinarias pueden contraerse por vía ascendente o hematógena, estas últimas comprenden menos del 1%, en la mayoría de los casos, las bacterias Gram negativas de la flora intestinal, invaden la uretra y ascienden por el tracto urinario, causando bacteriuria asintomática, cistitis aguda o pielonefritis aguda. La virulencia del organismo infectante es un aspecto importante para establecer la infección dentro del huésped (10). La predisposición de IVU también se ve favorecida por factores del hospedero, tales como anomalías en su respuesta inmune, alteraciones intestinales y vía urinaria (reflujo vesicoureteral, malformaciones de la vía urinaria, variantes anatómicas entre los sexos, entre otras) y estas a su vez favorecen la producción de cicatrices renales (1) como ejemplificamos a continuación:

- Alteraciones inmunológicas: En un estudio, la inoculación de E. coli en ratones con receptores IL-8 inhibidos, inició una respuesta quimiotáctica y reclutamiento de neutrófilos pero los neutrófilos acumulados, no pudieron cruzar la barrera epitelial y destruir a las bacterias, los ratones desarrollaron edema renal, abscesos y cicatrices renales (11). La procalcitonina igual o mayor de 0.8 ng/mL se ha relacionado con la presencia de pielonefritis aguda y la aparición de cicatriz renal tardía (6 meses posterior a evento de pielonefritis) (12).
- Alteraciones funcionales:
  - a) Intestinales: La función anorectal y la del tracto urinario inferior están interrelacionadas, así mismo su disfunción y asociación con las infecciones de vías urinarias están bien establecidas. El estreñimiento a menudo se asocia con la disfunción de la vejiga (oscilando esta disfunción entre un 30 hasta el 80% de los casos) (13) (14) (15). Aunque la fisiopatología no está bien comprendida, diversas teorías se han propuesto y concluyen que el vaciamiento incompleto de la vejiga con la subsecuente acumulación y proliferación de bacterias uropatógenas predispone a las infecciones de vías urinarias recurrentes, denotando que el 40% de los niños presentan su primera IVU en su entrenamiento para el control de esfínteres y que hasta el 43% de los pacientes se asocian a un reflujo vesicoureteral secundario contribuyendo la recurrencia de infecciones de vías urinarias por esta vía a la subsecuente formación de cicatrices renales. (1) (16) (17)
  - b) Neurológicos: Alteraciones neurológicas como vejiga neurogénica secundaria a mielomeningocele son frecuentemente afectadas por infecciones de vías urinarias tanto por la orina residual, vaciamientos incompletos, así como por los cateterismos intermitentes y constipación

asociada a estos pacientes. Se comenta que del 30 al 40% de los niños con esta afección desarrolla algún grado de disfunción renal (18)

- Variantes anatómicas: La anatomía urinaria femenina, debido tanto a la distancia con la vejiga como al menor diámetro a comparación del hombre, se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de IVU (1). La asociación americana de pediatría refiere que los pacientes no circuncidados menores de 2 años de edad, se reportan de 3 a 7 veces más IVU que en pacientes circuncidados, sin embargo y a pesar de que el beneficio es mayor que el riesgo quirúrgico, el procedimiento no es universalmente recomendado (19).
- Malformaciones de la vía urinaria: Una variedad de malformaciones influyen en la predisposición de las infecciones de vías urinarias en los niños tal como en los proceso obstructivos por la presencia de orina estancada o reflujo vesicoureteral donde hasta el 50% de los niños con estas afecciones presentan IVUr (20,21).

#### **Definición de Infección de vías urinarias recurrentes**

No hay un consenso universal para definir las infecciones de vías urinarias recurrentes, la guía de práctica clínica indica 2 o más infecciones de vías urinarias sin especificar tiempo entre ellas, las guías NICE las definen como 2 o más IVU sin especificar tiempo entre ellas o un episodio de pielonefritis más uno de cistitis o 3 eventos de cistitis sin especificar tiempo entre ellas, la Asociación Europea de Urología las define como 2 o más episodios en 6 meses o 3 o más en un año y la guía de seguimiento a largo plazo de IVUr en niños UpToDate lo define como 3 o más episodios en 6 meses o 4 o más episodios en un año, estos eventos están asociados con la aparición de cicatrices renales en un 10 a 40% por evento infeccioso (13) y su diagnóstico no varía a los criterios antes mencionados, más que en la frecuencia de eventos presentados en los pacientes.



### Complicaciones de infección de vías urinarias recurrentes: Nefropatía cicatricial

La nefropatía cicatricial, se define como la presencia de zonas de hipocaptación por gammagrafía pasado la fase aguda (igual o mayor a 6 meses) de un episodio de infección de vías urinarias, estas pueden ser focales o difusas secundarias a un daño irreversible del parénquima renal.

Las pielonefritis agudas tienen el potencial de causar daño tubulointersticial y formación de cicatrices renales, basados en la teoría de Brenner, una reducción crítica en la masa renal funcionante, provoca aumento de la presión intraglomerular en las nefronas restantes que conduce a un proceso de hiperfiltración y proteinuria, asociándose a un aumento del tamaño glomerular (hipertrofia) y a través de procesos inflamatorios progresar finalmente a una fibrosis tubulointersticial y glomeruloesclerosis con progresión del daño renal crónico hasta una situación de enfermedad renal terminal.

La nefropatía cicatricial se desarrolla después de una pielonefritis aguda en un primer evento en el 9% de los pacientes (1) sin embargo en eventos posteriores de infecciones de vías urinarias, se reporta que entre un 25 a 57% de los casos desarrollarán cicatrices renales.(26). Según el informe de estudios clínicos y de colaboración en el año 2014 de América del Norte, es causa de enfermedad renal crónica en el 8,4 % de los casos en niños y se ve en 1.4% de pacientes en diálisis, sin mencionar las características exactas de estos paciente, se comenta que la mayoría de los afectados son mujeres(27), en Europa, Smellie y colaboradores, siguieron a 226 niños con RVU e IVU de 1 a 41 años concluyendo que el 10% de los niños desarrollaron ERC y solo 1.9% enfermedad renal crónica terminal (28), Salo y colaboradores, concluyen que las infecciones de vías urinarias sin anomalías estructurales no conducen a ERC o ERCT tras haber determinado la causa de ERC en 366 niños de los cuáles solo uno se pudo asociar a IVU recurrente, mientras que el resto tenía una causa no asociada IVU(29) y Hannula y colaboradores, en el seguimiento a 13 años de 120 pacientes con infección de vías urinarias recurrentes de los cuáles ninguno desarrolló ERC en estadio II o mayor (30)

Los predictores de cicatriz renal después de un primer evento de IVU fueron estudiados en un meta análisis donde se incluyeron 9 estudios con un total de 1280 niños en quienes se realizó un gammagrama con DMSA al menos 5 meses posterior a un evento de IVU, las cicatrices renales se presentaron en un 15.5% concluyendo los siguientes predictores de cicatrices renales: reflujo vesico ureteral (grado I y II OR 1.8 con un IC 95%, grado IV y V OR 22.4 con un IC 95), temperatura igual o mayor de 39°C (OR 2.3), infección de vía urinaria causada por otro microorganismo diferente a *E. coli* (OR 2.2) y alteraciones en el USG renal (OR 3.8%), los autores de este estudio realizaron una escala de puntaje predictiva donde cada uno de estos parámetros representaba un punto y que al tener dos o más

puntos, se consideraba al paciente de alto riesgo, teniendo la probabilidad de ya haber cicatrices renales en un 30.7% al momento de realiza gammagrafía con DMSA (16).

Las consecuencias a largo plazo de las cicatrices renales van desde un 2% hasta un 38% de acuerdo a la complicación que se analice, las cuales incluyen hipertensión arterial sistémica, proteinuria y deterioro de la función renal hasta llegar a enfermedad renal crónica terminal.

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en estos pacientes en paciente con historia de infección de vía urinaria, ha sido reportada en un 1.2% (1) sin embargo, se detecta una alta prevalencia de hipertensión en los pacientes con cicatrices renales de hasta el 38%, la causa de hipertensión en estos pacientes se ha teorizado que es mediada por renina liberada del tejido isquémico (26) tal como lo describe Jacobson en su estudio de seguimiento de 30 paciente en edad pediátrica hasta los 41 años (seguimiento de 27 años) quien tras finalizar su estudio, 7 pacientes (23%) desarrollaron hipertensión arterial sistémica (31)

La proteinuria y decremento de la función renal hasta llegar al estadio terminal de la enfermedad renal crónica es poco frecuente, estos dos parámetros se encuentran asociados y se suelen relacionar con la extensión de las cicatrices renales parenquimatosas y por lo tanto es mayor en la nefropatía cicatricial bilateral. Como comentados previamente, el informe de estudios clínicos y de colaboración en el año 2014 de América del Norte se comenta el desarrollo de enfermedad renal crónica en 8.4% de los pacientes y causa de pacientes en diálisis en el 1.4% (27), Smellie el cual buscó enfermedad renal crónico en pacientes con infecciones de vías urinarias, con 226 niños en su estudio pudo relacionar a dos directamente con la infección de vías urinarias (28) así como Jacobson, también describió que tres de sus pacientes comentados previamente y representando un 10% desarrollaron enfermedad renal crónica en estadio terminal (31) por último Toffolo, tras realizar un meta análisis concluye que solo el 0.4% en su población con cicatrices renal de 1029 niños tuvo decremento de la función renal (32) por lo que como podemos ver el desarrollo de enfermedad renal crónica en estadio terminal es variable dependiendo el estudio revisado, sin embargo, y por lo que esto implica, se ha considerado como meta, la prevención de recurrencia, tratamiento oportuno y seguimiento a largo plazo de las infecciones de vías urinarias recurrentes a fin de evitar estas complicaciones tal como se recomienda por la Asociación Americana de Pediatría, así como por Doganis, quien estudió a 278 niños quienes recibieron tratamiento para infección de vías urinarias dentro de 1 a 8 días, consignando que los niños con tratamiento dentro de las primeras 24 horas, desarrollaban defectos renales en un 41% contra el 75%

del resto de los niños quienes iniciaban tratamiento 4 o más días posterior al diagnóstico  
(3) (33)

Tras realizar la búsqueda sobre información en nuestro país sobre las características clínicas de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes y el desarrollo de complicaciones asociadas no encontramos investigaciones asociadas al tema en nuestro país.

## JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de vías urinarias recurrentes se definen como tres eventos de infecciones de vías urinarias febriles en 6 meses o 4 en un año y están asociadas con la aparición de cicatrices renales en un 25 a 57% por evento infeccioso, estas a su vez, están asociadas con el desarrollo de nefropatía cicatricial caracterizada por la aparición de lesiones hipocaptantes por gammagrafía pasado la fase aguda (igual o mayor a 6 meses) de un episodio de infección de vías urinarias, estas pueden ser focales o difusas secundarias a un daño irreversible del parénquima renal y ser desde asintomáticas hasta la presentación una o más de las siguientes manifestaciones clínicas: hipertensión arterial, proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular.

La información sobre las características clínicas y el desarrollo de complicaciones asociadas a infecciones de vías urinarias recurrentes se basan en bibliografía internacional e incluso controversiales en cuanto al desarrollo de complicaciones de las IVUr y siendo los estudios en nuestro país nulos sobre este tema. En el servicio de Nefrología de este Hospital, desde hace años se atienden a pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes y se les da seguimiento, pero en general desconocemos su evolución, siendo que estos pacientes, son referidos por otros hospitales de segundo nivel y subespecialidades de la misma UMAE, siendo pacientes con múltiples factores de riesgo para presentar nefropatía cicatricial y progresión de la enfermedad renal crónica. Ante esto y considerando lo controversial que pueden ser los reportes de estos pacientes en primer mundo y siendo nosotros un país en vías de desarrollo esperando mayor número de complicaciones, consideramos que es indispensable analizar el comportamiento clínico y bioquímico desde el ingreso a nuestros registros de los pacientes entre febrero del 2015 y febrero del 2017 y con seguimiento hasta su egreso o última consulta proporcionada, e identificar factores de riesgo para la función renal e incidir en factores prevenibles en un futuro.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las infecciones de vías urinarias es una patología que si bien, puede ser primaria y en general benigna, también puede estar asociada a otros factores de riesgo modificables que de no tratarse pueden desarrollar eventos recurrentes y su complicación más grave, la nefropatía cicatricial, que a su vez, puede conllevar a la enfermedad renal crónica terminal, pero si bien, el porcentaje de pacientes que desarrolla el estadio terminal de la enfermedad renal crónica es bajo, tan relacionado como se comenta en el informe de estudios clínicos y de colaboración en el año 2014 de América del Norte y el estudio de Smellie en Europa, donde se reporta la nefropatía cicatricial como causa de enfermedad renal crónica entre el 8.4% contra el 10% y causa de terapia de sustitución renal entre el 1.4% y el 1.9% o tan heterogéneo como el estudio de Hannula donde se reportó 0% de niños con enfermedad renal crónica avanzada, así mismo, existe disparidad entre los estudios sobre la presencia o no del factor de riesgo más frecuentemente asociado (las malformaciones urinarias) como se compara con el estudio de Salo y colaboradores quienes concluyen que las infecciones de vías urinarias sin anormalidades estructurales no conducen a ERC contra el estudio realizado por Hannula quienes a pesar de contar con malformaciones urológicas el 22% de los pacientes ninguno desarrolló ERC en estadio II o mayor. Además, la constipación está bastante documentada como factor de riesgo que debe tratarse a fin de evitar disfunción vesical y subsecuentemente cuadros de IVU recurrentes, sin embargo ningún estudio previamente comentado toma en cuenta a esta patología como variable, por lo que se agregó a nuestro estudio

Los datos sobre las infecciones de vías urinarias recurrentes y su relación a enfermedad renal crónica parecen entonces heterogéneos entre los estudios internacionales y habiendo nula información en nuestro país en vías de desarrollo surgieron las siguientes:

### **Preguntas de investigación**

- a) ¿Cuál es el curso clínico de los pacientes pediátricos detectados con infección de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?
- b) ¿Qué porcentaje de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI desarrollan enfermedad cicatricial?
- c) ¿Cuáles son los factores de riesgos relacionados a la presencia de enfermedad cicatricial en los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPOTESIS**

- a) Se espera que el 80% de los pacientes pediátricos detectados con infección de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI desarrollen nefropatía cicatricial (1,27,31-33).
- b) Se espera que el 60% de los pacientes con IVU recurrente presentaran algún tipo de complicación asociado a la enfermedad cicatricial (1,27,31-33).

## **OBJETIVOS**

- a) Describir el curso clínico de los pacientes pediátricos detectados con infección de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- b) Identificar el porcentaje de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI que desarrollan enfermedad cicatricial.
- c) Identificar los factores de riesgos relacionados a la presencia de enfermedad cicatricial en los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XX

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Lugar donde se realizará el estudio:**

Servicio de Nefrología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Tipo de estudio:**

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

### **Población de estudio:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad de Médica Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Siglo XXI a entre los años febrero 2015 y febrero 2017 con seguimiento posterior hasta su egreso o última consulta proporcionada.

### **Inicio de la cohorte:**

Diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes realizado por el servicio de nefrología pediátrica

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes hombres y mujeres con edad entre 1 mes y 16 años.
- Tener por lo menos 1 año de seguimiento en nuestra unidad
- Pacientes con diagnóstico de infecciones de vías urinarias recurrentes que cuenten con al menos un Gammagrama DMSA y determinación de la tasa de filtrado glomerular con la formula CKD-EPI 2012 en cada consulta de nuestro servicio

### **Criterios de exclusión**

- El expediente clínico no cuente con al menos una de las variables de interés de daño renal (TFG, proteinuria, tensión arterial)
- Paciente que no cuenten con gammagrafía para confirmar o descartar el diagnóstico de cicatriz renal
- Pacientes que no cuenten con al menos dos consultas por parte del servicio de Nefrología, con al menos 6 meses de diferencia.



### Tamaño de la muestra

De acuerdo a la bibliografía en paciente pediátricos con IVU recurrente se presenta complicaciones hasta en un 40% (1,27,31-33), sin embargo, estos estudios se han realizado en países de primer mundo, y nosotros por estar en un país en vías de desarrollo, esperamos que se presente un 20% más de complicaciones relacionadas a cicatrices a lo reportado por estos estudios, lo cual nos deja un 60% de pacientes que presenten este evento.

Estimated sample size for one-sample comparison of proportion  
to hypothesized value

Test Ho:  $p = 0.4000$ , where  $p$  is the proportion in the population

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)

power = 0.8000

alternative  $p = 0.6000$

Estimated required sample size:

$n = 48$

con lo cual se requiere un total de 48 pacientes para este estudio

Se calculó el tamaño de muestra con el programa STATA v.12 considerando una proporción hipotetizada de 40% y nosotros esperamos hasta un 60%, con un poder estadístico del 80% y un alfa del 95%.

## VARIABLES

### VARIABLE INDEPENDIENTE

1. Reflujo vesicoureteral
2. Patógeno identificado en el urocultivo
3. Fiebre elevada ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )
4. Ultrasonido renal

### VARIABLE DEPENDIENTE

1. Nefropatía cicatricial
2. Manifestaciones clínicas de la nefropatía cicatricial.

### VARIABLE DE CONFUSIÓN

1. Sexo.

### DESCRIPTIVAS

1. Edad
2. Estado de nutrición

### Definición de las variables

#### REFLUJO VESICoureTERAL

**Definición operacional:** paso retrogrado de orina de la vejiga al tracto urinario superior

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Presente
- Ausente

#### NEFROPATÍA CICATRICAL

**Definición operacional:** Zonas de hipocaptación por gammagrafía renal DMSA pasado la fase aguda (igual o mayor a 6 meses) de un episodio de infección de vías urinarias

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Presente
- Ausente

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEFROPATÍA CICATRICAL.

**Definición operacional:** Presencia de reducción de la función renal (menos de 90 ml/min/1.73) o proteinuria (igual o mayor a 4 mg/m<sup>2</sup>/h) o hipertensión arterial sistémica

secundaria (cifra tensional por arriba de P95) detectado en la consulta externa de nuestro servicio de nefrología.

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Presente
- Ausente

### **PATÓGENO IDENTIFICADO EN EL UROCULTIVO**

**Definición operacional:** microorganismo identificado por urocultivo como etiología microbiológica de la infección de vía urinaria

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Escherichia coli
- No Escherichia coli

### **FIEBRE ELEVADA DURANTE EL EVENTO DE IVU**

**Definición operacional:** a través del expediente identificar la presencia de fiebre elevada (>39°C) durante el evento de IVU

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Presente
- Ausente

### **ULTRASONIDO RENAL ANORMAL**

**Definición operacional:** Cualquiera alteración registrada en el ultrasonido renal, que no corresponda a imágenes normales definidas como talla renal entre percentil 5 y 95, relación corteza medula normal, no dilatación del sistema colector o algún otro hallazgo

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Presente
- Ausente

### **SEXO**

**Definición operacional:** condición orgánica para definir a los sujetos como masculino o femenino

**Escala de medición:** cualitativa

**Unidad de medición:**

- Masculino

- Femenino

## **EDAD**

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos referida por el tutor del paciente.

**Escala de medición:** Cuantitativa continua.

**Unidad de medición:**

- Años.

## **ESTADO NUTRICIONAL**

**Definición operacional:** en los pacientes mayores de 2 años se calculara el IMC y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente. Para pacientes menores de 2 años se consideraría a través de la relación Peso/Talla.

**Escala de medición:** Cualitativa

**Unidad de medición:**

- Desnutrición
- Adecuado
- Sobrepeso/obesidad

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

- 1) Se aprobó el estudio por el Comité de Investigación y Ética de Investigación, bajo lineamientos actuales.
- 2) Se buscó el número total de pacientes a estudiar en el archivo físico y electrónico de este hospital.
- 3) Se indagó sobre los expedientes clínicos que contenían las variables de interés, así como criterios de inclusión y se retiró del protocolo a todo sujeto del estudio que no contó con los criterios de inclusión o cuente con criterios de exclusión.
- 4) Se recopiló la información de los pacientes de interés y variables reportadas en el expediente clínico de cada consulta en hoja de recolección de datos (Anexo 1), siendo el tiempo mínimo entre consulta de 6 meses.
- 5) Se realizó la base de datos con la información recolectada en hoja de recolección de datos para el análisis del protocolo.
- 6) Se redactó reporte final de protocolo.

### Análisis estadístico

Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central de acuerdo con el tipo de distribución; si fue normal, con promedio y desviación estándar, en caso contrario con mediana y valores mínimo y máximo.

Se compararon características generales entre los pacientes con presencia de daño renal se utilizó la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. Para identificar si las variables que demostraron significancia estadística en el análisis bivariado se realizó un análisis multivariado a través de regresión logística.

Se consideró significancia estadística con una  $p < 0.05$

Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 12.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

### Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró de riesgo mínimo.

### Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Sin embargo, se tomaron los datos del expediente clínico y se solicitó aprobación del comité local de Investigación para revisar los expedientes.

### Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existió ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, fue un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación fue explorar la evolución de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes.

### Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

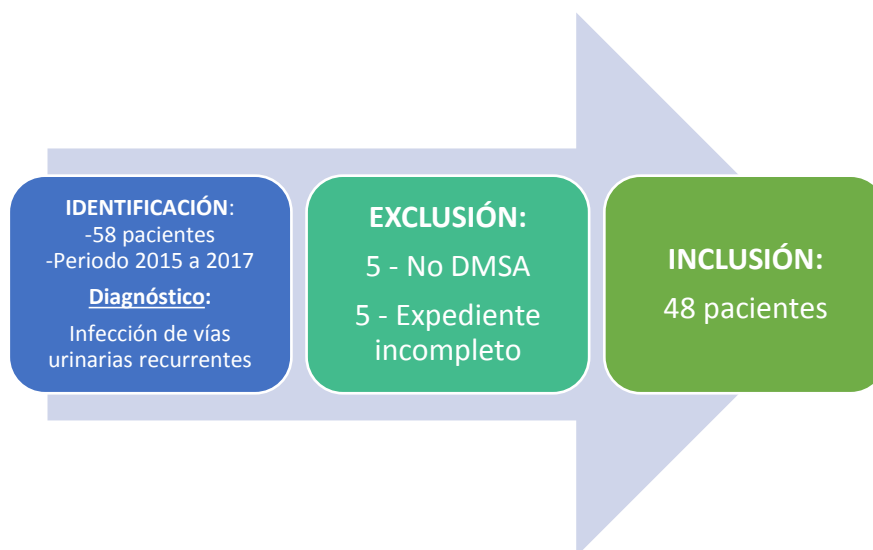
El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital local con número de registro R-2019-3603-002

## RESULTADOS

### Selección de pacientes

En el periodo entre febrero 2015 y febrero 2017, en los registros del servicio de Nefrología Pediátrica se encontraron 58 pacientes con diagnóstico de infecciones de vías urinarias recurrentes, se excluyeron a 10 pacientes, 5 de los cuales no contaban con DMSA y 5 no tuvieron expediente clínico completo. Incluyendo para este estudio 48 pacientes ya que contaban con el diagnóstico confirmatorio, al menos una variable de daño renal y dos o más valoraciones. (Figura 1.)

Figura 1. Proceso de selección.



### Características generales de los pacientes incluidos

De los 48 pacientes, el 89% eran mujeres. El intervalo de edad al momento del diagnóstico fue desde 1 mes hasta 16 años; mediana de 4 años, siendo el grupo preescolar el mayoritario con un 35% (n=17) (Tabla 1).

El estado nutricional fue adecuado en el 87% de los casos, presentando desnutrición en 2 pacientes y obesidad en 3 pacientes (Tabla 1.). Los dos pacientes con desnutrición (los cuales se catalogaron en desnutrición moderada con base en p/t), un lactante el cual recupera un 0.05 del valor de ZS para el p/t iniciando con un ZS de -2.46, terminando con -2.41 y en un tiempo de evolución de 4 meses, el segundo caso, un adolescente que por el contrario pierde 0.23 del valor al ZS para el IMC iniciando con un ZS de -2.0 y finalizando con uno de -2.23. En cuanto a los 3 pacientes con obesidad, correspondían a un preescolar, un escolar y un adolescente de los cuales solo el preescolar disminuyó su ZS para el IMC inicial iniciando con un ZS de 2.41 y terminando con 2.13, en cambio, los otros



dos pacientes incrementaron su puntaje, el primero con un ZS inicial de 2.03, final de 2.18 y el segundo de 2.2 a 2.8 de forma final.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes al diagnóstico.**

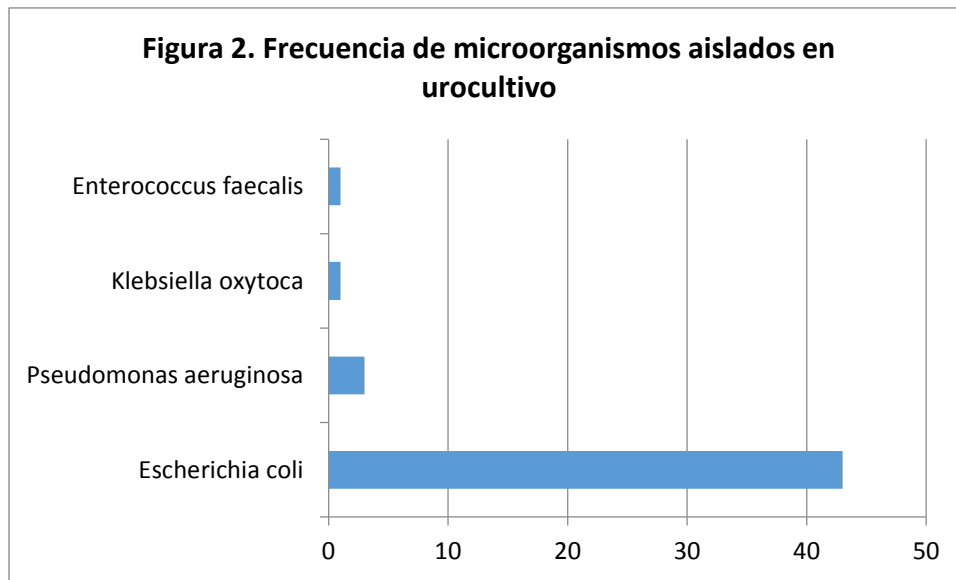
Variable	Frecuencia (%) n=48
<b>Sexo</b>	
Femenino	43 (89%)
Masculino	5 (11%)
<b>Etapa pediátrica al diagnóstico</b>	
Lactante	11 (23%)
Preescolar	17 (35%)
Escolar	12 (25%)
Adolescente	8 (17%)
<b>Edad*</b>	48 (1 – 192)
<b>Estado nutricional</b>	
Desnutrición	2 (4%)
Adecuado	43 (89%)
Obesidad	3 (7%)

\*Mediana (mínima – máxima) en meses

El tiempo de envío por diagnóstico de infecciones de vías urinarias recurrentes a nuestro servicio fue mínimo de 1 mes con un máximo de 156 meses y una mediana de 21 meses. El seguimiento posterior en nuestro servicio de cada paciente por consulta externa fue cada 5 meses con un tiempo de seguimiento mínimo fue de 1 año y máximo de 5 años, con una mediana de 2 años.

#### Características generales de los microorganismos aislados

Basados en la revisión de los urocultivos, en nuestro grupo de pacientes se documentaron 43 pacientes afectados por *Escherichia coli*, 3 pacientes más por *Pseudomonas aeruginosa*, y los otros 2 por *Klebsiella oxytoca* y *Enterococcus faecalis* respectivamente. (Figura 2)

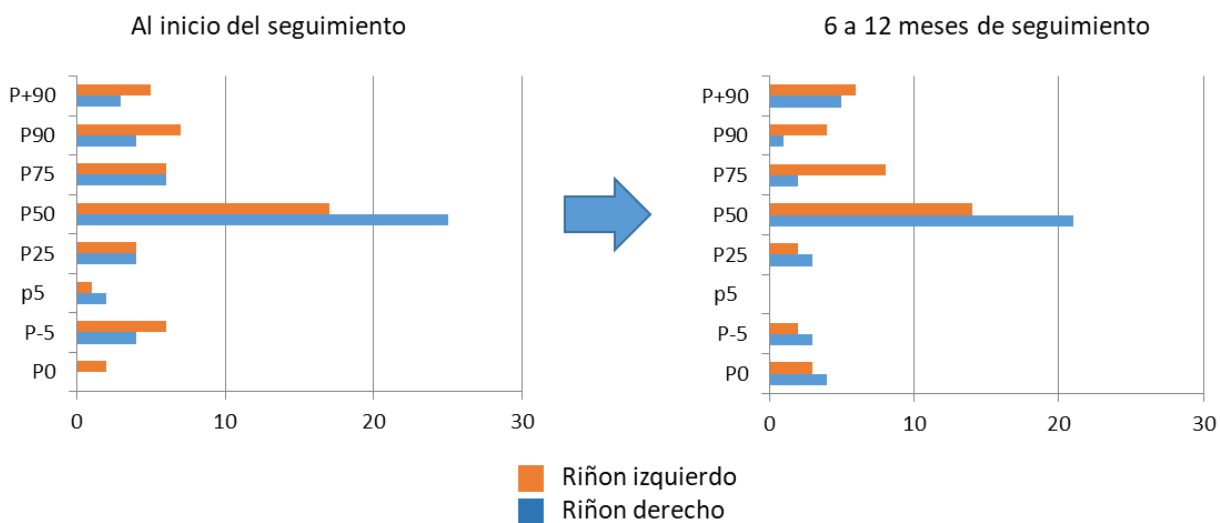


**Características generales de la ultrasonografía en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes**

Todos los pacientes tuvieron al menos una evaluación de la talla renal por ultrasonido; ambos riñones de estas mediciones iniciales tuvieron una talla en percentil 50 como mediana, (Figura 3) es de hacer mención que en dos pacientes (monorrenos) los riñones izquierdos estaban ausentes al momento de la evaluación basal con riñones derechos en percentil 90, el resto de mediciones fue variable tal como se muestra en la figura 3a.

La mayoría de los pacientes (81%) tuvieron un ultrasonido de control, donde se observa que la mediana para la talla renal persiste en percentil 50 (tabla 3), sin embargo, 4 riñones derechos se encuentran ahora en el percentil 0 secundario en 3 de ellos a nefrectomía y uno a exclusión renal, señalando que los riñones contralaterales de estos pacientes se encuentran en percentil 75 (previo en percentil 75), uno por arriba de la percentil 90 (previo en percentil 90) y los otros dos en percentil 75 (previa percentil 50); en cuanto a los riñones izquierdos, se agregó un monorreno por nefrectomía, los riñones contralaterales de los pacientes monorrenos detectados en la medición basal se mantuvieron en percentil 90 y el último paciente se encuentra con riñón derecho en percentil por arriba de la 90 (previo percentil 75) manteniendo en el 100% de los pacientes un tendencia hacia el efecto compesador del riñón presente; el resto de variaciones se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Frecuencia de tallas renales basales (a) y finales (b) en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes



**Factores asociados a desarrollo de cicatrices renales en IVUr**

Medimos la relevancia de los diferentes factores predictores para el desarrollo de cicatrices renales en nuestros pacientes con infecciones de vías urinarias recurrente en los cuales el diagnóstico de cicatrices renales se realizó con un mínimo de tiempo de 6 meses y un máximo de tiempo de 48 meses con una mediana de 24 meses. Para su valoración, obtuvimos el valor de P para cada una de las variantes comentadas en la tabla 5, ofreciendo valor significativo al valor de P cuando este fue <0.05 para establecer si algún dato contribuye al desarrollo de cicatrices renales (tabla 3).

Desglosamos que 40 pacientes (83.3%) se integró el diagnóstico de cicatrices renales. La mediana de edad al diagnóstico si bien fue menor en los que se presentaban cicatrices renales, esta no resultó ser estadísticamente significativa, algo similar sucede con el factor sexo, reflujo vesicoureteral y el patógeno presente, siendo la único factor “ultrasonido anormal” el que presentó una P <0.05 siendo este resultado clínicamente importante para el desarrollo de cicatrices renales. (Tabla 5.)

Hacemos mención que 25 pacientes fueron afectados por reflujo vesicoureteral y que de los 5 pacientes con reflujo vesicoureteral que no tuvieron cicatrices renales, 4 fueron de grado II y uno de grado III, el resto de los pacientes que presentaron cicatrices se distribuyeron de la siguiente forma, solo uno correspondiente a grado II, 13 correspondieron a RVU grado III, 3 pacientes a grado IV y 3 pacientes a grado V.

Tabla 3. Factores relacionados a la presencia de cicatrices renales en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes

		Cicatrices	
		NO n=8	SI n=40
		Frecuencia (%)	
Edad al diagnóstico (meses)		78 (15-192)+	36 (1-192)+
Sexo	Femenino	8 (100)	35 (87.5)
	Masculino	0 (0)	5 (12.5)
Ultrasonido anormal		<b>1 (12.5)*</b>	<b>22 (55)*</b>
Patógeno diferente a E. coli		0 (0)	5 (12.5)
Reflujo vesicoureteral		5 (20)	20 (80)

+ Mediana (min-máx.)

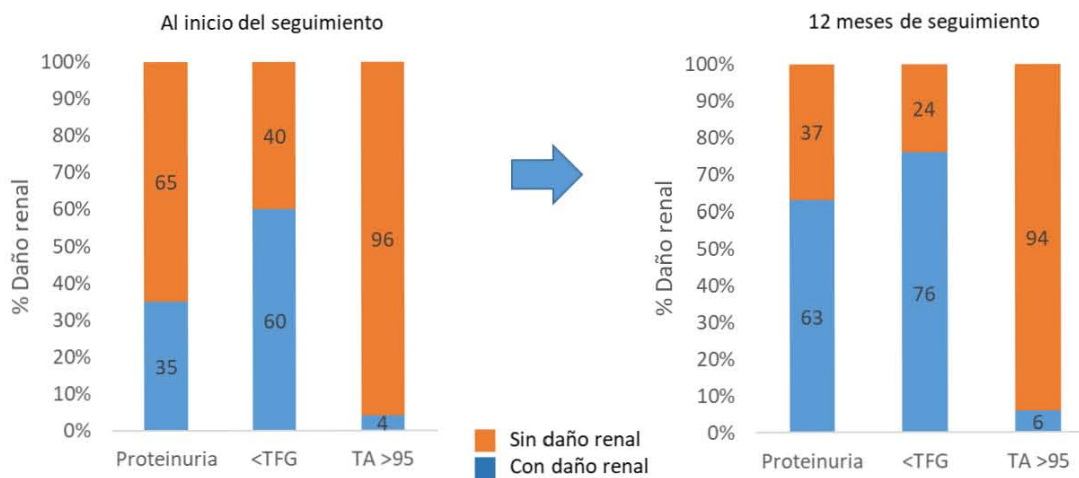
\*p<0.05

### Daño renal

Todos los pacientes tuvieron al menos la medición de uno de los siguientes parámetros: tasa de filtración glomerular, proteinuria, tensión arterial. El número de mediciones que tuvo cada paciente de estas fue de 2 a 9 durante el periodo de seguimiento en la consulta externa.

En la primera evaluación de nuestros pacientes, se identificaron 23 pacientes con daño renal aislado distribuyéndose 8 pacientes con proteinuria (100% con proteinuria significativa), 14 pacientes con disminución de la tasa de filtración glomerular y 1 con hipertensión arterial que tras una mediana de seguimiento de 48 meses desde su diagnóstico (mínima de 5 meses – máxima de 138 meses), 30 pacientes fueron afectados por estas condiciones, 1 paciente por las 3 condiciones, 1 paciente afectado tanto por proteinuria e hipertensión arterial, 10 pacientes afectados con proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular y de forma aislada, 6 con proteinuria y 12 con disminución de la tasa de filtración glomerular. La frecuencia individual de los parámetros de daño renal se puede observar en la figura 7 y 8.

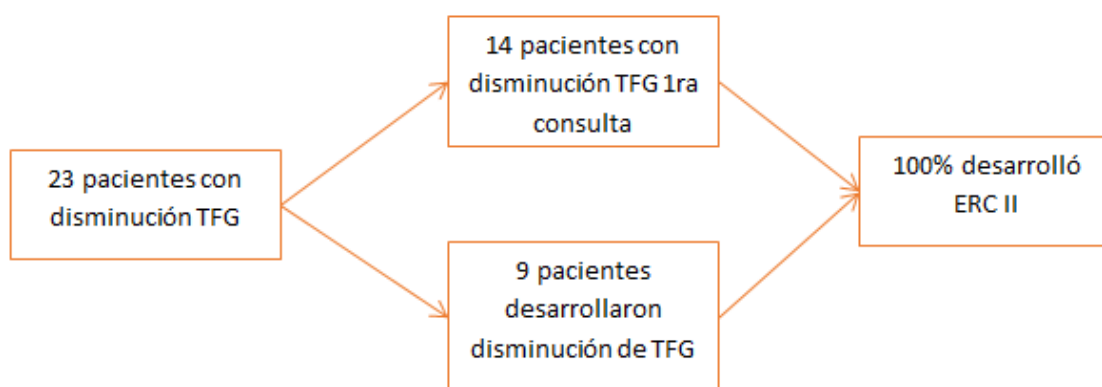
Figura 6. Evolución del Daño renal



### Disminución de la tasa de filtrado glomerular

Como se observa en el esquema 1, 23 (76%) pacientes fueron afectados por disminución de la tasa de filtración glomerular con una TFG mínima para la edad 61 ml/min/1.73, la máxima 85 ml/min/1.73 y mediana de 72 ml/min/1.73, por lo que el 100% de estos pacientes desarrolló enfermedad renal crónica en estadio II, el desarrollo de este daño renal se dio con una mediana de 43 meses de evolución (esquema 1).

Esquema 1. Pacientes con daño renal (tasa de filtración glomerular disminuida) durante el seguimiento de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes.



### Proteinuria

En cuanto a la proteinuria, 19 (63%) pacientes en total fueron afectados por proteinuria con una mínima de 4.7 mgm2hora, máximo de 11.6 mgm2hora y mediana de 6.4 mgm2hora manteniéndose en proteinurias significativas en un tiempo de desarrollo de 64 meses de evolución. El tiempo de mejoría tras el inicio de manejo farmacológico fue de una mediana de 8 meses (mínima de 6 meses y máxima de 16 meses), 3 de estos pacientes con mejoría total de proteinuria significativa y 2 de ellos manteniéndose en proteinuria significativa (esquema 2).

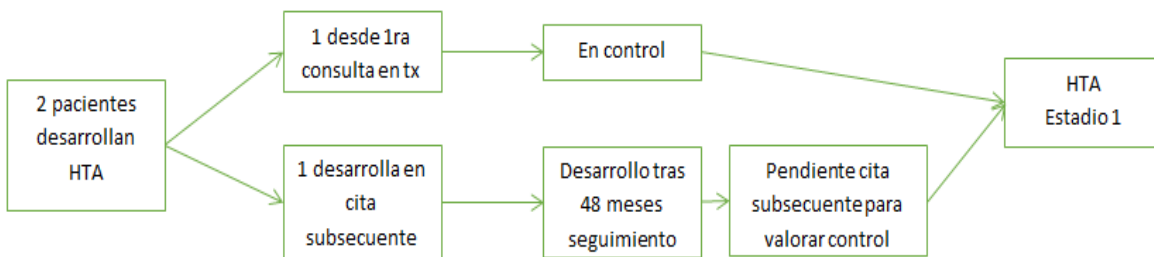
Esquema 2. Pacientes con daño renal (proteinuria) durante el seguimiento de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes.



### Hipertensión arterial sistémica

Finalmente los dos pacientes con hipertensión arterial desarrollaron un estadio 1 de la enfermedad hipertensiva, un paciente con diagnóstico desde la primera consulta actualmente en control y el segundo con desarrollo tras 48 meses de seguimiento en tratamiento haciendo mención que el paciente que desarrolla subsecuentemente el diagnóstico de hipertensión no contaba con diagnóstico de obesidad y el paciente con diagnóstico de hipertensión desde la primera evaluación cuenta con diagnóstico de desnutrición moderada (esquema 3).

Esquema 3 . Pacientes con daño renal (hipertensión arterial) durante el seguimiento de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes.





### Factores relacionados a la presencia de daño renal en los niños con IVU recurrentes

Medimos los factores relacionados a el desarrollo de nefropatía cicatricial en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes, midiendo al igual que en el apartado anterior, el valor de P para cada una de las variantes comentadas en la tabla 5, ofreciendo valor significativo al valor de P cuando este fue <0.05 para establecer si algún dato contribuye al desarrollo de nefropatía cicatricial. (Tabla 4)

Tabla 4. Factores relacionados a la presencia de las complicaciones clínicas de las cicatrices renales en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes

		Daño renal	
		NO n=18	SI n=30
		Frecuencia (%)	
Edad (meses) <sup>+</sup>		54 (1-180)	36 (1-192)
Sexo	Femenino	17 (94.4)	18 (60)
	Masculino	1 (5.5)	12 (40)
<b>Ultrasonido anormal</b>		<b>5 (27.7)*</b>	<b>18 (60)*</b>
Patógeno diferente a E. coli		1 (3.57)	4 (20)
Reflujo vesicoureteral		8 (32)	17 (68)

+ Mediana (min-máx.)  
\*p<0.05

Diferenciamos que 30 (75%) de nuestros pacientes afectados por cicatrices renales desarrollaron nefropatía cicatricial, observando que de los factores relacionados a la presencia de complicaciones clínicas de las cicatrices renales en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes, solo el ultrasonido anormal demostró ser clínicamente significativo para el desarrollo posterior de daño renal (tabla 5).

Tabla 5. Regresión logística de los factores de riesgo para presentar daño renal en los niños con IVU recurrentes (n=48)

	OR	IC	p
Edad (meses)	1.0002	0.98 a 1.01	0.381
Ultrasonido anormal	<b>5.47</b>	<b>1.12 a 26.64</b>	<b>0.035</b>
Patógeno diferente a E. coli	0.89	0.06 a 11.84	0.885
Reflujo vesicoureteral	2.65	0.55 a 12.80	0.223

## DISCUSIÓN

### Hallazgos principales:

1. El 83% de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes desarrollaron nefropatía cicatricial
2. La presentación más común de la nefropatía cicatricial es la disminución de la tasa de filtración glomerular, seguida de la proteinuria y por último la hipertensión arterial sistémica
3. El 47% de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes desarrollan disminución de la tasa de filtración glomerular
4. El 62% de los pacientes con infección de vías urinarias recurrentes presentaron algún tipo de complicación asociada a la enfermedad cicatricial
5. Se identificó que el ultrasonido renal alterado fue un factor de riesgo para identificar nefropatía cicatricial y daño renal en los pacientes con IVUr

Este es el primer protocolo de características clínicas y desarrollo de complicaciones (nefropatía cicatricial) en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de infecciones de vías urinarias recurrentes, en él, hemos proporcionado una visión general de los pacientes con este diagnóstico y realizado sugerencias para el seguimiento de los pacientes en nuestra población.

A pesar de que solo 48 pacientes fueron incluidos en este protocolo e incluso en la guía de práctica clínica no se hacen referencia de literatura nacional, la ausencia de información local tanto de características clínicas como el desarrollo de complicaciones de esta patología es un parteaguas a la investigación en nuestro país.

### Características clínicas

Nuestros 48 pacientes fueron evaluados en nuestra unidad desde su ingreso al servicio de nefrología pediátrica referidos de hospitales de segundo nivel entre los años 2015 y 2017 y con seguimiento hasta su alta o última consulta, punto a tomar en cuenta como limitante de este estudio ya que algunos pacientes se encontraban en su última consulta por edad y otro grupo de pacientes no han tenido la mediana de tiempo indicada para daño renal, por lo que no hemos podido observar si estos pacientes desarrollan datos de daño renal con el tiempo o enfermedad renal crónica en estadio avanzados o si esta patología afecta la supervivencia global en nuestra población, ya que los parámetros estudiados en protocolos en países de primer mundo incluyen grandes volúmenes de paciente o largos seguimientos a etapas posteriores de la pediátrica como lo referido en el informe de estudios clínicos y de colaboración en el año 2014 de América del Norte o en Europa por Smellie y colaboradores (27,28). El seguimiento se dio con una mediana en número de consultas de 4 cada 5 meses.

En este protocolo hubo un claro predominio de mujeres afectadas, siguiendo lo que dicta la patología internacional (7). En nuestros pacientes, la mediana de la edad al diagnóstico se registró en 4 años en comparación con lo reportado con la literatura internacional, en comparación con lo reportado con Finnell (6) en el cual el diagnóstico se realizó más tempranamente (lactantes). El diagnóstico se realizó a la mediana de 4 años. El motivo del diagnóstico tardío se escapa a los objetivos de este estudio, sin embargo, todo paciente con infecciones de vías urinarias deberá llevar seguimiento sistematizado e integral para su adecuada atención.

En relación a los microorganismos aislados casi la totalidad de nuestros pacientes fueron afectados por *Escherichia coli* siendo un 89% de los afectados por este microorganismo, similar a lo reportado en la literatura con un 85% de los casos (9).

Los pacientes que tuvieron control ultrasonográfico con condición de monorrenos el 100% tuvo un efecto renal compensador a diferencia de los pacientes con que mantenían los dos riñones de los cuales en general persistieron en el percentil 50.

En relación los pacientes afectados por reflujo vesicoureteral, se presentó en el 52% de ellos superando lo referido a la literatura donde se comenta que hasta en 45% de los niños con infecciones de vías urinarias recurrentes tienen diagnóstico de reflujo vesicoureteral de alto grado (21).

### **Factores asociados a desarrollo de cicatrices renales en infecciones de vías urinarias recurrentes**

Tal y como describe Shaikh y colaboradores (16) la fiebre de alto grado, las infecciones asociadas a microorganismos diferentes a *Escherichia coli*, reflujo vesicoureteral y ultrasonido renal anormal fueron factores asociados a desarrollo de cicatrices renales en las infecciones de vías urinarias recurrentes. Dentro de nuestro protocolo estudiamos estos mismos factores y solo se identificó que el ultrasonido renal anormal fue clínicamente significativo.

Este dato es de suma importancia ya que no solo es un patrón ecográfico, si no que asociado a sus relaciones anatomohistológicas (corteza – glomérulos y médula – túbulo) lo interpretamos como un daño estructural y por lo tanto tener traducción patofisiológica como en nuestro estudio

Por lo que atendiendo a la guía de práctica clínica en cuanto al primer estudio realizado en estos pacientes (ultrasonido renal) (34) se deberá tener especial atención ya que no solo se asocia al diagnóstico ulterior de cicatriz renal si no como describimos más adelante, este dato obtenido por gabinete también se asocia al diagnóstico de daño renal. Por lo

que un diagnóstico de las infecciones de vías urinarias recurrentes deberá de ser realizado lo mas tempranamente posible a fin de evitar perpetuar mayor daño con eventos infecciosos posteriores y ensombrecimiento del pronóstico de nuestros pacientes por afección de la función renal

### **Daño renal**

Todos nuestros pacientes tuvieron la medición de al menos uno de los tres parámetros para evaluar daño renal: proteinuria, cifra de tensión arterial y tasa de filtración glomerular en donde se vieron afectados el 62% de los mismos. En nuestro estudio, el daño renal fue 61% mas frecuente en comparación de otros estudios como el de Cristina y Colaboradores así como el de Jacobson donde sus pacientes presentaron daño renal en un 38% y 23% respectivamente, esto probablemente relacionado tanto a un retraso del diagnóstico de la etiología así como referencia tardía a unidades especializadas.

A diferencia del resto de los factores de riesgo estudiados, el ultrasonido anormal renal demostró ser el único clínicamente significativo para el desarrollo de daño renal, factor ya previamente estudiado por Shaikh y colaboradores, traduciendo esta alteración en daño a elementos indispensables para una función renal integra como comentamos previamente.

### **Limitaciones y fortalezas del estudio**

#### Fortalezas:

- Es el primer estudio realizado en población pediátrica mexicana sobre las características clínicas y desarrollo de complicaciones en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes
- Los pacientes tuvieron seguimiento mínimo de 1 año hasta por 5 años con una mediana de 2 años por lo que pudimos describir la evolución de los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes hasta su última valoración por el servicio de nefrología pediátrica

#### Limitaciones:

- En esta serie, el número de pacientes es menor al compararlo con las grandes series internacionales.
- Debido a que los pacientes de este hospital son dados de alta del servicio de nefrología a los 17 años de edad, no se puede determinar la evolución de su función renal a más largo plazo.

## CONCLUSIONES

Basados en las preguntas de investigación, se llegaron a las siguientes conclusiones precedidas de su respectiva pregunta:

**a) ¿Cuál es el curso clínico de los pacientes pediátricos detectados con infección de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?**

1. El curso clínico de los pacientes pediátricos detectados con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI es hacia el desarrollo de complicaciones asociadas a cicatriz renales con una frecuencia de presentación del 62.5%

**b) ¿Qué porcentaje de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI desarrollan enfermedad cicatricial?**

2. El porcentaje de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI que desarrollan enfermedad cicatricial fue del 83%.

**c) ¿Cuáles son los factores de riesgos relacionados a la presencia de enfermedad cicatricial en los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?**

1. El factor de riesgo relacionado a la presencia de enfermedad cicatricial en los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI que se identificó en este estudio fue el ultrasonido renal alterado.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda la vigilancia sistematizada en los pacientes con infección de vías urinarias recurrentes a fin de detectar datos clínicos como de estudios complementarios que se asocien a daño renal a fin de otorgar el protocolo complementario correspondiente tanto como para diagnóstico como para manejo de factores de progresión renal
- Se recomienda la búsqueda intencionada de anomalías ya sean específicas o no específicas en el ultrasonido renal al evidenciar estas como un factor de riesgo para la sospecha de cicatrización renal como de complicaciones asociada a esta
- Se recomienda a los médicos de primer contacto que en pacientes con infecciones de vías urinarias buscar de forma intencionada anomalías en el ultrasonido renal que en caso de detectarlo se deberá realizar el envío oportuno a nefrología pediátrica y en caso de no contar con tercer nivel o servicio de nefrología pediátrica iniciar la búsqueda intencionada de hipertensión arterial sistémica, proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular que en caso de diagnosticar alguna de estas entidades, recomendamos el manejo específico de estas así como la búsqueda intencionada y tratamiento de otros factores de progresión renal.
- Recomendamos dar continuidad con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento a fin observar si el resultado de insuficiencia renal crónica terminal es similar o mayor en comparación a grandes y prolongadas series internacionales a fin de incidir en factores prevenibles en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kanwal Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum. Capítulo 49: Urinary tract infection. Clinical Pediatric Nephrology 3 ed. Estados Unidos. 2017. CRC Press.
2. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, et al. Association Between Uropathogen and Pyuria. Pediatrics 2016; 138.
3. Roberts KB, Stephen M. Downs, S. Maria E. Finnell, et. al. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months Pediatrics. 2011;128(3):595-610
4. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr 1994; 124:513.
5. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8 ed. Estados Unidos, Elsevier.2018. p.395
6. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, et al. Technical report: diagnosis and management of an initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics. 2011;128(3):e749
7. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr. 1998;87(5):549-52.
8. Nader Shaikh, Alejandro Hoberman. Urinary tract infections in children: Long-term management and prevention (última actualización 30 de enero del 2018, última revision septiembre 2018) Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-long-term-management-and-prevention?search=urinary%20tract%20infection%20long%20term&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-long-term-management-and-prevention?search=urinary%20tract%20infection%20long%20term&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics. 2005;116:644–8.
10. Rama G, Chhina DK, Chhina RS, et al. Urinary tract infections-microbial virulence determinants and reactive oxygen species. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2005;28:339–49.
11. Frendeus B, Godaly G, Hang L, et al. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. J Exp Med. 2000;192:881–90.



12. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131:870–9.
13. Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, Kodman-Jones C. Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics* 1999; 103:E31.
14. Burgers RE, Mugie SM, Chase J, et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2013; 190:29.
15. Combs AJ, Van Batavia JP, Chan J, Glassberg KI. Dysfunctional elimination syndromes how closely linked are constipation and encopresis with specific lower urinary tract conditions? *J Urol* 2013; 190:1015.
16. Nader Shaikh, Alejandro Hoberman. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors (última actualización 30 de marzo 2018, última revisión septiembre 2018) Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=urinary%20tract%20infection%20epidemiology%20and%20risk%20factors&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?search=urinary%20tract%20infection%20epidemiology%20and%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
17. Elder JS, Diaz M. Vesicoureteral reflux: The role of bladder and bowel dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2013;10:640–8.
18. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002;12(6):479-84
19. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. *Pediatrics*. 2012;130:e756–85
20. Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res* 2014; 76:560
21. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370:2367
22. Keren R, Shaikh N, Pohl H, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015; 136:e13.
23. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr* 2016; 170:848.

24. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, et al. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child* 2014; 99:342.
25. Lowe LH, Patel MN, Gatti JM, Alon US. Utility of follow-up renal sonography in children with vesicoureteral reflux and normal initial sonogram. *Pediatrics* 2004; 113:548.
26. Cristina AL, Carlota FC. Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. *enfermedad renal progresiva Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:373-84.
27. Alain LS, Oscar HM, Ernesto TM. Actualidades sobre nefropatía cicatricial. ISSN 1029-3027. 2018;4:1-10.
28. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(9):727-36.
29. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2011;128(5):840-7.
30. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, et al. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(12):1117-22.
31. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299(6701):703-6.
32. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr.* 2012;101(10):1018-31.
33. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007;120(4):e922-8. Epub 2007 Sep 17.
34. Guía de práctica clínica: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primer y segundo niveles de atención. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Recuperado de: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/027\\_GPC\\_IVUenPediatría/SS\\_027\\_08\\_GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/027_GPC_IVUenPediatría/SS_027_08_GRR.pdf)
35. Guía de práctica clínica: Abordaje diagnóstico de las malformaciones de vías urinarias en el niño. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Recuperado de: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS\\_625\\_13\\_MALFORMACIONESURINARIASNINOS/625GRR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_625_13_MALFORMACIONESURINARIASNINOS/625GRR.pdf)

**Anexo 1. Hoja de recolección de datos**

Paciente número:						
Edad al diagnóstico	años cumplidos					
Edad en consulta (años/meses)						
Sexo	Masculino			Femenino		
Estado de nutrición	Normal		Desnutrición		Obesidad	
Talla Renal (percentil)	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición
	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad
Factores predictores	Fiebre (igual o mayor 39°C) Presente:____ Ausente:____	Etiología		USG anormal	Patógeno identificado en el urocultivo (E. coli)  Si:____ No:____	
		Funcional: constipación:____  VN:____  Anatómica: Obstrucción:____ RVU grado:____				
Cicatrices renales	Si			No		
Malformación asociada	Presente			Ausente		
Daño renal	Presente			Ausente		

Manifestaciones de nefropatía cicatricial						
TFG ( $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ o $>60\text{ml/min/1.73m}^2$ )	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición
	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad
Proteinuria ( $<40\text{ mg/m}^2/\text{hora}$ o $>40\text{mg/m}^2/\text{hora}$ ) (índice pt/cr $<0.2$ o $>0.2$ )	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición
	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad
Tensión arterial ( $<95\text{P}$ o $>95$ )	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición	Medición
	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad	Unidad

## **Anexo 2. Cronograma de actividades**

<b>Actividad</b>	<b>Fecha</b>
Elaboración del protocolo	Marzo – Noviembre 2018
Aprobación por Comité de Investigación	Noviembre – Diciembre 2018
Recolección de datos	Enero 2018
Procesamiento y análisis de la información	Febrero 2018
Redacción del informe final	Marzo – Abril 2018