

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Utilidad de la Proadrenomedulina de región media (MR-proADM) como biomarcador de pielonefritis aguda en pacientes pediátricos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Peñalver Penedo

DIRECTORES

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
Marta Rupérez Lucas

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Utilidad de la Proadrenomedulina de región media (MR-proADM) como
biomarcador de pielonefritis aguda en pacientes pediátricos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Peñalver Penedo

DIRECTORES

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Marta Rupérez Lucas

“Hay que entusiasmarse y obsesionarse”

Óscar Diéguez, “Churun”

A Nicolás, Guillermo y Ali

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar agradeciendo a los pacientes que han participado desinteresadamente en este estudio, mejor dicho, a sus padres, que daban el consentimiento, por comprender que con ese pequeño y generoso gesto contribuían al bien común, aunque a ellos no les supusiese ninguna ventaja durante la enfermedad de sus hijos.

También a todas las personas que han participado directa o indirectamente en este proyecto: enfermeras y auxiliares de enfermería que extraían las muestras sanguíneas, celadores que las transportaban, técnicos y adjuntos de laboratorio que las analizaban, personal del biobanco que las almacenaba, radiólogos y personal del servicio de Medicina Nuclear, compañeras de pediatría que se acordaban del estudio cuando había un paciente candidato en la Urgencia y nosotros no estábamos, residentes que recogían e introducían los datos de muchos pacientes, y un largo etcétera.

A Elia Pérez por su increíble y paciente ayuda con el análisis estadístico.

Al Hospital Universitario Fundación Alcorcón por ser el centro donde me formé como pediatra y donde se pudo realizar este estudio al completo. También por la beca recibida allá por 2014, mediante las Ayudas a la Investigación que convoca anualmente, suponiendo un estímulo importante para esta actividad no clínica, algo que escasea en el panorama investigador médico nacional.

A Alexandra Elbakyan, fundadora de Sci-Hub, porque su iniciativa ha permitido universalizar el acceso a los artículos científicos, aún a costa de estar perseguida en varios países.

A Alberto Tejedor, por acogerme bajo su ala cuando ya había recibido varios rechazos, por ir más allá en los análisis del proyecto y plantear preguntas que hacían abrir nuevos caminos en la investigación. Por su sonrisa perpetua y su afecto, por ser uno de los mejores profesores que he tenido nunca, consiguiendo incluso que los alumnos entendiesen por fin el túbulo renal. Por los sándwiches de Rodilla que nos llevaba a las clases tardías en la facultad. Porque su pérdida en la primera ola de la COVID nos dejó un poco huérfanos a todos los que alguna vez habíamos tenido la suerte de cruzarnos con él en la vida.

A Luis Álvarez-Sala, por tenderme esa mano y rescatarme cuando me encontré navegando a la deriva y sin tutor. Por la cercanía que siempre mostró como profesor y ahora como director y tutor. Por el cariño que rezuma hacia sus alumnos y ex – alumnos. Por las enseñanzas en sus clases y en las prácticas, por su generosa minuciosidad revisando, aun cuando su tiempo era muy escaso.

A Marta Rupérez, por dejarme en bandeja este proyecto y por su generosidad aceptando dirigirlo cuando a sus días le faltan horas. Por su paciencia y comprensión cuando era mi adjunta, por sus enseñanzas durante la residencia y sus revisiones durante las lecturas de esta tesis. Por estar siempre de buen humor y con una sonrisa fuesen cuales fuesen las circunstancias. Por la forma en que te llama “doctor” cuando quiere felicitarte por algo, o incitarte a que te apliques en una tarea.

A las compañeras y compañeros de residencia y de trabajo, muy numerosos para nombrarlos a todos aquí, de las que tanto he aprendido y sigo aprendiendo, y por lo que me gusta compartir guardias. Con una especial dedicatoria a mis *coerres*, Diana y Elena, con las que tan bien me llevo pese a ser tan diferentes.

Al circo y los malabares, por darme perseverancia, por ayudarme a tolerar la frustración, por activar mi cuerpo y forzar a mi cuadrículada cabeza a abrirse a la creación y lo artístico. Por hacerme escribir, por abrirme la mente, por juntarme con gente fantástica e increíble con la que me he embarcado en proyectos fascinantes y muy estimulantes. Por tantos abrazos y sonrisas, por mostrarme un arte que nunca deja de sorprenderme, por empujar cada día mi umbral de asombro. Por hacerme disfrutar de la docencia, con la que tanto se aprende.

A todos esos amigos con los que tantas cosas he vivido y que, sin darse cuenta, me han ido moldeando como persona. A los toledanos, por las risas y por disfrutar de nuestros primeros pasos en la vida; a las compañeras de la *facul*, por las innumerables horas de pasillo, cafetería y biblioteca; al enorme y cambiante grupo de los Amigos del Negro, más familia que amigos; y a los cirqueros, por el EUCIMA, FIRCO y mucho más.

Por supuesto, a mis padres, por su dedicación para que mi camino fuese lo más liso y llano posible, por volcarse en mi educación, por el ambiente de curiosidad y cultura que había siempre en casa. Por los valores (y manías) que me han transmitido, por los viajes y por el sentido del humor. Por mostrarse siempre incondicionales ante cualquier decisión que tomaba, como aficionarse al circo solo porque a mí me gustaba o abrazar Soria con entusiasmo solo porque ahora vivo aquí.

A Nicolás y Guillermo, por darme otra perspectiva de la vida, por plantearme el reto diario de la crianza, por revolucionarme los hábitos, por empujar los límites de mi paciencia y mi pereza, por hacerme llegar agotado al final del día, pero con la sensación de que el tiempo pasa muy deprisa y se debe seguir disfrutando. Por los innumerables porqués, por las situaciones absurdas, por los abrazos y los besos. Por enseñarme lo que es el amor incondicional y el orgullo infinito.

Y, por último, a Alicia, Ali. Por ser la persona sin la que ya no me puedo imaginar la vida. Por formar juntos un equipo (un equipo joven, pero que en poco tiempo ha hecho grandes cosas) y entendernos como tal, sosteniéndonos, apoyándonos y mejorándonos; por las cosas que nos quedan por hacer. Por ser esa persona con la que cada día se aprende algo y se pueden pasar cientos de horas juntos sin estorbarse, disfrutando. Por ser mi compañera de risas, esfuerzos, experiencias, crianza y viajes; compañera también de sofá y series, de curiosidad por la vida y la ciencia, de pasatiempos y, por supuesto, compañera de brindis.

A todos, por estos motivos y muchos más, mil gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	5
1. Infección urinaria en pediatría	7
2. Adrenomedulina	36
3. Proadrenomedulina de región media.....	46
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
III. MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. Diseño del estudio, pacientes y centro hospitalario	57
2. Aspectos éticos.....	57
3. Protocolo de estudio.....	57
4. Determinaciones y análisis. Descripción de la técnica.....	60
5. MR-proADM	63
6. Función renal	64
7. Pruebas de imagen	66
8. Manejo durante el ingreso	67
9. Seguimiento en consultas externas.....	68
10. Análisis estadístico	69
IV. RESULTADOS	71
1. Población a estudio.....	73
2. Descriptivo	73
3. Resultados asociados al objetivo primario.....	76
4. Resultados asociados a objetivos secundarios	95
5. Evolución del proceso agudo	97
6. Seguimiento en consultas externas.....	98
V. DISCUSIÓN	99
VI. CONCLUSIONES	115
CONFLICTO DE INTERESES Y APOYO ECONÓMICO	119
BIBLIOGRAFÍA	121
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS	129
ANEXOS	141

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de cicatriz renal en gammagrafía renal.....	11
Figura 2. Fisiopatología de la pielonefritis y cicatriz renal.....	15
Figura 3. Esquema del sistema del complemento.....	17
Figura 4. Clasificación de los diferentes grados de RVU.....	21
Figura 5. Secuencia de aminoácidos de la molécula pre-pro-adrenomedulina.....	38
Figura 6. Biosíntesis y procesamiento traslacional de la adrenomedulina (ADM).....	38
Figura 7. Interpretación de la tira de orina según ficha técnica.....	61
Figura 8. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes.....	74
Figura 9. Resultados de MR-proADM en plasma según DMSA en fase aguda.....	79
Figura 10. Resultados de PCR según DMSA en fase aguda.....	79
Figura 11. Resultados de PCT según DMSA en fase aguda.....	80
Figura 12. Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para diagnosticar PNA.....	81
Figura 13. Resultados de MR-proADM según DMSA en fase de seguimiento.....	86
Figura 14. Resultados de PCR según DMSA en fase de seguimiento.....	86
Figura 15. Resultados PCT según DMSA en fase de seguimiento.....	87
Figura 16. Comparación de las AUC de los distintos biomarcadores para predecir cicatrices renales.....	88
Figura 17. Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para predecir cicatrices renales en pacientes con PNA confirmada.....	93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas de ITU según edad y frecuencia	26
Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los diferentes test de análisis de orina	30
Tabla 3. Positividad del urocultivo en función del método de recogida de la orina.....	30
Tabla 4. Tipos de receptores CLR	40
Tabla 5. Efectos renales de la ADM	42
Tabla 6. Principales efectos biológicos de la adrenomedulina	43
Tabla 7. Patologías asociadas a elevación plasmática de adrenomedulina.....	44
Tabla 8. Valores de MR-proADM en sangre venosa de recién nacidos	64
Tabla 10. Datos del descriptivo de la muestra	75
Tabla 11. Resultados de los parámetros analizados en orina y plasma.....	76
Tabla 12. Características de la muestra según DMSA en fase aguda	77
Tabla 13. Resultados de los diferentes biomarcadores según DMSA en fase aguda .	78
Tabla 14. AUC de los diferentes biomarcadores para diagnosticar PNA	82
Tabla 15. Precisión diagnóstica de PNA del valor 0,55 nmol/l de MR-proADM	82
Tabla 16. Características de la muestra según resultado de DMSA de seguimiento ..	84
Tabla 17. Resultados de los diferentes biomarcadores según DMSA de seguim	85
Tabla 18. AUC de los diferentes biomarcadores para predecir cicatrices renales en DMSA de seguimiento	89
Tabla 19. Características de la muestra según DMSA de seguimiento en pacientes con PNA confirmada.....	90
Tabla 20. Resultados de los diferentes biomarcadores según DMSA de seguimiento en pacientes con PNA	91
Tabla 21. Biomarcadores en los pacientes con PNA a los que no se pudo realizar DMSA de control.....	92
Tabla 22. AUC de los diferentes biomarcadores en pacientes con PNA.....	94
Tabla 23. Capacidad predictiva de cicatrices del valor 0,55 nmol/l de MR-proADM en pacientes con PNA	94
Tabla 24. Correlaciones de los distintos parámetros recogidos con MR-proADM plasmática y urinaria.....	96
Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de los diferentes biomarcadores para el diagnóstico de PNA	97
Tabla 26. Sensibilidad y especificidad de los diferentes biomarcadores para la predicción de cicatrices renales	97
Tabla 27. Valores de normalidad de MR-proADM plasmática.....	105

ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotropina

ADM: adrenomedulina

AUC ROC: área bajo la curva ROC

CAKUT: anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias

cAMP: adenosín monofosfato cíclico

CEIC: Comité de Ética e Investigación del Centro

CGRP: péptido relacionado con el gen de calcitonina

CLR: receptor semejante al receptor de calcitonina

COX2: ciclooxigenasa 2

CR2: receptor 2 del complemento

DMSA: gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio^{99m}

EDTA: ácido etilen-diamino-tetracético

EFNa: excreción fraccional de sodio

FGE: filtrado glomerular estimado

HUFA: Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

IC: intervalo de confianza

IgA: inmunoglobina A

IL: interleukinas

ITU: infección del tracto urinario

LPS: lipopolisacáridos

MAC: complejo de ataque a membranas

MR-proADM: proadrenomedulina de región media

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NF-κB: factor nuclear κB

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NO: óxido nítrico

OR: odds ratio

PAMP: proadrenomedullin N-terminal peptide

PCR: proteína C reactiva

PCT: procalcitonina

PKA: proteína cinasa A

PNA: pielonefritis aguda

RAMP: proteína modificadora de actividad del receptor

RMN: resonancia magnética nuclear

ROC: curva de característica operativa del receptor

RVU: reflujo vésico-ureteral

TC: tomografía axial computarizada

TGF-β: factor de transformación de crecimiento beta

TLR: receptor tipo Toll

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

UFC: unidades formadoras de colonias

UPEC: Escherichia coli uropatógena

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

Introducción y objetivos

La determinación plasmática de la proadrenomedulina de región media (MR-proADM) ha demostrado ser un biomarcador pronóstico útil en patologías infecciosas graves en población adulta. Sin embargo, apenas existen estudios que analicen su precisión como marcador de afectación parenquimatosa renal en la infección urinaria en pediatría. Un biomarcador preciso podría detectar precozmente a los pacientes con daño renal, evitando otras pruebas invasivas como la gammagrafía renal.

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la MR-proADM como biomarcador de afectación parenquimatosa aguda y crónica en la infección del tracto urinario (ITU) febril en población pediátrica.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio de cohorte en pacientes pediátricos con diagnóstico de ITU febril que acudieron a un servicio de urgencias pediátricas hospitalario entre enero de 2015 y diciembre de 2018. Se determinaron los niveles de MR-proADM en plasma y orina, además de otros parámetros de laboratorio (proteína C reactiva, procalcitonina, bioquímica urinaria, entre otros). Tras confirmación de la ITU febril se realizó gammagrafía en fase aguda para objetivar afectación parenquimatosa renal, y en fase de seguimiento pasados 9 meses para determinar cicatrices renales. Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, así como el cálculo de sensibilidad, especificidad y trazado de curvas ROC para las diferentes determinaciones.

Resultados

Se recogieron muestras de 62 pacientes (34 mujeres), con una mediana de edad de 7 meses. 35 pacientes (56,5%) tuvieron gammagrafía en fase aguda patológica. En estos pacientes, los valores medios de MR-proADM en plasma y orina no variaron de forma significativa respecto a los que tuvieron gammagrafía normal. El área bajo la curva ROC (AUC) para MR-proADM plasmática fue de 0,41. 7 pacientes (11,2%) presentaron cicatrices renales en la gammagrafía en fase crónica. En ellos, la MR-ProADM plasmática sí se elevó de forma significativa respecto a los que no las presentaron (mediana 1,07 vs. 0,48 nmol/l, $p < 0,01$). El AUC en este caso fue de 0,92 (95% IC 0,77 – 0,99), similar al de PCR y PCT. Se estableció el punto de corte de 0,66 nmol/l, con una sensibilidad de 83,3% y especificidad de 81,8%.

Conclusiones

En este estudio, la MR-proADM no ha demostrado tener mejor validez diagnóstica que la proteína C reactiva o la procalcitonina en la fase aguda de la ITU febril en pacientes pediátricos. Sin embargo, la MR-ProADM en plasma sí parece tener utilidad como predictor de cicatrices renales.

ABSTRACT

Background

Plasmatic midregional-proadrenomedullin (MR-proADM) is a useful prognostic peptide in severe infectious pathologies in the adult population. However, there are no studies that analyse its accuracy in parenchymal damage in febrile urinary tract infection (UTI) in children. An accurate biomarker would provide an early detection of patients with kidney damage, avoiding other invasive tests like renal scintigraphy scans. The objective of this study is to evaluate the usefulness of MR-proADM as a biomarker of acute and chronic renal parenchymal damage in febrile UTI within the paediatric population.

Methods

A prospective cohort study was conducted in paediatric patients with febrile UTI attended at a paediatric emergency department between January 2015 and December 2018. Plasma and urine MR-proADM levels were measured at admission in addition to other laboratory parameters (C-reactive protein, procalcitonin, amongst others). After confirmation of febrile UTI, renal scintigraphy scans were performed during the acute and follow-up stages to detect pyelonephritis and renal scars, respectively. A descriptive study has been carried out and sensitivity, specificity and ROC curves for MR-proADM, C-reactive protein, and procalcitonin were calculated.

Results

62 paediatric patients (34 female) were enrolled, with a median age of 7 months. Scintigraphy showed acute pyelonephritis in 35 patients (56.5%). Of those patients, the median of plasmatic or urinary MR-proADM showed no differences compared to patients without pyelonephritis. The area under the ROC curve (AUC) for plasmatic MR-proADM was 0.41. 7 patients (11.3%) developed renal scars. Their median plasmatic MR-proADM levels were significantly higher than those patients with normal scintigraphy. (1.07 vs.0.48 nmol/l, $p < 0.01$). The AUC in this case was 0.92 (95% CI 0.77 – 0.99). We established an optimal cut-off point at 0.66 nmol/l with sensitivity 83.3% and specificity 81.8%.

Conclusions

MR-ProADM has demonstrated a poor ability to diagnose pyelonephritis in paediatric patients with febrile UTI, inferior to C-reactive protein or procalcitonine. However, plasmatic MR-proADM proved to be a very reliable biomarker for renal scarring prediction.

I. INTRODUCCIÓN

1. Infección urinaria en pediatría

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia de patógenos en la orina, siendo esta un medio habitualmente estéril. Se trata de una de las infecciones bacterianas más frecuentes en edad infantil, llegando a clasificarse, según algunos autores, como la segunda más frecuente tras la otitis media aguda ¹⁻³.

1.1. Clasificación

La infección urinaria se divide en diferentes tipos según los síntomas y región anatómica afectada:

1.1.1. Bacteriuria asintomática: es la colonización de patógenos en la vía urinaria sin que produzca síntomas de ningún tipo. Dado que su pronóstico en individuos sanos es excelente, no está indicado su tratamiento. En cambio, sí estaría indicado su tratamiento en determinados pacientes:

- Malformaciones de la vía urinaria.
- Inmunosuprimidos.
- Malnutridos.
- Previo a procedimientos diagnósticos invasivos de la vía urinaria.
- Los primeros 3-6 meses post-trasplante renal.
- Portadores de sondaje vesical permanente.
- Mujeres gestantes, sobre todo en el tercer trimestre de gestación ⁴.

1.1.2. Cistitis, cistouretritis o infección del tracto urinario inferior: es la ITU sintomática que afecta al tracto inferior (vejiga urinaria, uretra) sin afectar a las vías superiores. Los síntomas más relevantes son los miccionales, como la disuria, poliaquiuria, tenesmo, incontinencia, etcétera ⁵.

1.1.3. Pielonefritis aguda (PNA) o infección del tracto urinario superior: es la ITU sintomática que afecta al parénquima renal, produciendo una inflamación del mismo. El síntoma más relevante, sobre todo a menor edad, es la fiebre, aunque también están presentes el dolor abdominal o de fosa renal y el malestar general, con o sin síntomas miccionales ⁵.

En ocasiones se ha establecido una clasificación clínica según la presencia o no de fiebre, asumiendo que la mayoría de las cistitis cursan de forma afebril y las PNA con fiebre. Sin embargo, como veremos más adelante, esta clasificación, aunque es práctica a nivel clínico y muy frecuente en estudios de investigación, no es precisa, ya que no todas las ITU febriles presentan afectación parenquimatosa. Además, para poder diagnosticar de PNA se requiere de una prueba de imagen confirmatoria.

1.2. Epidemiología

Pese a la frecuencia de esta patología, su incidencia y prevalencia son difíciles de estimar, ya que los estudios epidemiológicos existentes son muy heterogéneos. Además, la ITU en lactantes puede pasar desapercibida por presentar una sintomatología inespecífica, complicando aún más su estudio.

En España no disponemos de datos de prevalencia o incidencia en población pediátrica, pero podemos observar, por estudios en otros países, la magnitud de esta patología:

- Según estudios poblacionales y prospectivos realizados en Suecia en los años 90 del siglo XX, se calculó la incidencia acumulada de ITU en menores de 7 años, siendo del 8,4% en niñas y del 1,7% en niños. Asimismo, confirmaron que un 5,3% de los lactantes atendidos en un servicio de Urgencias por fiebre tenían ITU confirmada ^{6,7}.
- En el metaanálisis realizado por Shaik *et al.* ⁸ en 2008, refieren que las ITU suponen un 0,7% de las visitas al pediatra y un 5-14% de las visitas a Urgencias pediátricas cada año.
- En un estudio retrospectivo con 670 neonatos con fiebre, un 15,4% tenían cultivo de orina positivo en muestras recogidas por catéter, siendo un 73% varones ⁹.

1.3. Etiología

1.3.1. Bacterias

Las **bacterias Gram negativas** de la familia de las enterobacterias son los patógenos más frecuentes de la vía urinaria ¹⁰:

- *Escherichia coli*: es el principal agente etiológico, suponiendo hasta un 70-90% de los casos.
- *Proteus spp.*: sobre todo *Proteus mirabilis*. En conjunto pueden suponer desde un 3,1% a un 17,3%.
- Otras enterobacterias: *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.* o *Serratia spp* ¹⁰.

Aunque en mucha menor frecuencia, las **bacterias Gram positivas** pueden infectar el tracto urinario, como *Streptococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.*

1.3.2. Otros patógenos posibles, aunque de menor entidad, pueden ser los **virus** (principalmente *Adenovirus* y *enterovirus*, responsables de cistitis

hemorrágicas), los **hongos** (*Candida spp.* o *Aspergillus spp.*) y **parásitos** (*Schistosoma haematobium*)^{4,11,12}.

1.4. Pronóstico

A principios del siglo XX, en la era pre-antibiótica, la mortalidad de la ITU febril en niños hospitalizados era del 20%¹³. Gracias a la antibioterapia, actualmente la mortalidad de la ITU en niños es anecdótica.

Las complicaciones de la ITU se pueden clasificar en agudas y crónicas.

1.4.1. Agudas

- **Absceso renal:** es una complicación grave pero muy poco frecuente en edad pediátrica. Se trata de una infección localizada en la corteza renal caracterizada por la colección purulenta. Su origen más frecuente es ascendente por la vía urinaria, como complicación de una ITU. Dado que su sintomatología y alteraciones analíticas son inespecíficas, así como el bajo rendimiento de los cultivos, se puede producir un retraso diagnóstico que conlleve destrucción del tejido renal. El diagnóstico se realiza por ecografía y tomografía computarizada (TC). La etiología más frecuente es *E. coli*, aunque en los casos de diseminación hematógena, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuente. El tratamiento es la antibioterapia durante 3-6 semanas, quedando el tratamiento quirúrgico reservado a los casos con mala evolución¹⁴.
- **Nefronía lobar aguda:** es también muy poco frecuente en pediatría, con incidencia y prevalencia desconocidas. Se considera una PNA complicada. Produce una sintomatología similar a la de la PNA y el absceso renal, complicando el diagnóstico. Histológicamente, se diferencia del absceso por no presentar necrosis ni licuefacción, sino edema intersticial e infiltración leucocitaria. El diagnóstico es por ecografía y el tratamiento es la antibioterapia por un tiempo más prolongado que en el caso de la PNA^{15,16}.
- **Otras complicaciones agudas** como la bacteriemia, la sepsis urológica o la muerte actualmente son muy poco frecuentes en pediatría, siendo un diagnóstico de complicación casi exclusivamente en pacientes inmunosuprimidos, con malformaciones urológicas o neonatos (sobre todo prematuros).

1.4.2. Crónicas

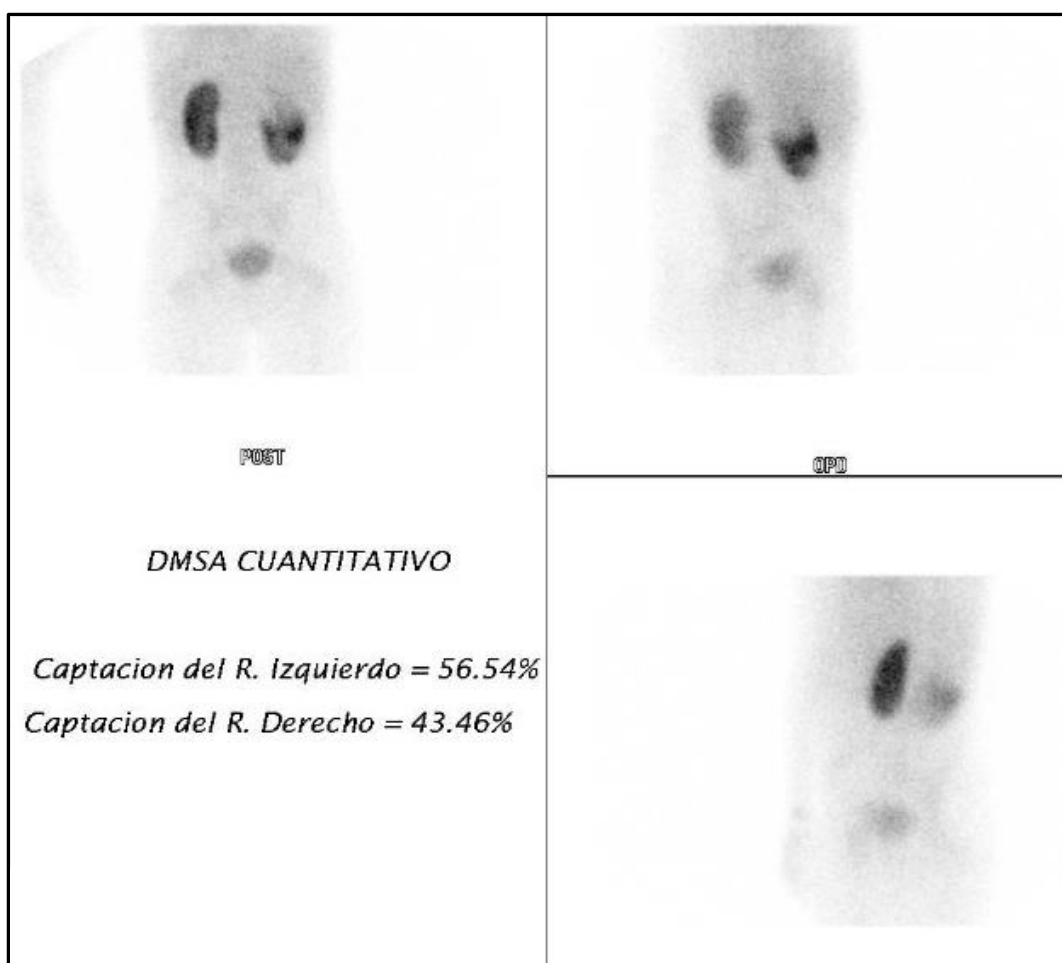
La mayoría de las ITU son afebriles y afectan únicamente a la vía urinaria inferior, presentando un pronóstico excelente ya que el riesgo de progresión a daño renal es muy bajo ^{7,17}. Sin embargo, en las ITU febriles se puede producir afectación parenquimatosa renal (PNA) hasta en un 57% de los casos, lo cual conlleva una mayor morbilidad asociada. Esta lesión renal aguda supone un potencial riesgo de pérdida de tejido funcional, ya que hasta un 18% de ellas pueden producir cicatrices renales, siendo de un 5,7% en el caso de niños sin reflujo vesicoureteral (RVU) ¹⁸⁻²⁰.

Las **cicatrices renales** se definen como un daño irreversible del parénquima renal y que se corresponde con zonas de hipocaptación en la gammagrafía renal (ver apartado 1.10.2), como se puede observar en el ejemplo de la figura 1. A nivel histológico, inicialmente se produce un infiltrado de células inflamatorias a nivel túbulo-intersticial que acaban produciendo una fibrosis túbulo-intersticial y secundariamente una fibrosis periglomerular y glomerular con hipertrofia compensadora del tejido sano.

Estas cicatrices, además de ser disfuncionales, a largo plazo pueden producir alteración del funcionamiento renal como proteinuria, hipertensión arterial, complicaciones durante el embarazo (como bacteriuria, PNA, hipertensión arterial gestacional y bajo peso del recién nacido) ²¹ e insuficiencia renal crónica. Los estudios a largo plazo sobre la magnitud del riesgo de secuelas permanentes atribuibles a las cicatrices renales han sido limitados y actualmente están en discusión, por lo que se desconoce su incidencia real, aunque se sospecha que estaban sobreestimadas ²²⁻²⁶.

Estas complicaciones se asocian en general con la presencia de cicatrices renales graves y/o bilaterales, aunque no pueden excluirse cuando la afectación es leve y/o unilateral. En consecuencia, es obligado el seguimiento de estos pacientes con nefropatía cicatricial más allá de la edad pediátrica.

Figura 1. Imagen de cicatriz renal en gammagrafía renal



Imágenes postero-anterior, posterolateral derecha y posterolateral izquierda de la DMSA de una paciente del estudio. Se puede apreciar la ausencia de captación del radiotrazador en la mitad superior y el polo inferior del riñón derecho, informando de cicatrices renales extensas. Se indica la captación relativa de radiotrazador de cada riñón. Imágenes cedidas por el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Por tanto, aunque la mayoría de las ITU tienen un pronóstico excelente, pueden suponer en su conjunto, por su alta incidencia, una causa importante de morbilidad en edad pediátrica. El diagnóstico y tratamiento precoz de la infección urinaria y su clasificación como de alto o bajo riesgo renal, son los puntos fundamentales para establecer el tipo de seguimiento adecuado que permita prevenir en lo posible las complicaciones que a largo plazo se puedan derivar de ello.

1.5. Etiopatogenia de la infección urinaria y reacción inmunitaria

En la etiopatogenia de la ITU participan factores relacionados tanto con el microorganismo implicado como con el hospedador ²². En la fase aguda de la infección, la afectación parenquimatosa se debe a la lesión directa de la bacteria, a la isquemia secundaria a la inflamación (con el daño de reperusión posterior) y a la respuesta inmunológica del individuo. Tras el episodio agudo, y durante los siguientes 6-9 meses el daño renal inicial desaparece, pero hasta en un 18% de los casos puede establecerse de manera permanente y formarse la cicatriz renal ^{18,19}. Los principales factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo se comentan en el apartado 1.7.2.

En la mayoría de casos, bacterias Gram negativas procedentes del intestino del propio paciente, vía perineal infectan e invaden el tracto urinario inferior y, si la infección se disemina al tracto urinario superior, puede surgir una inflamación significativa en los riñones. La inflamación es un arma de doble filo: es necesaria para eliminar las bacterias, pero si es excesiva el tejido renal se lesiona. Durante esta lesión, las nefronas se destruyen y se reemplazan con matriz extracelular y se produce una cicatriz renal. La respuesta inmunológica del hospedador, junto con el tratamiento antimicrobiano, es importante para la eliminación de patógenos y evitar la cicatrización renal ^{4,27}.

1.5.1. Factores de virulencia microbianos y respuesta del urotelio

La causa más común de infecciones urinarias tanto en niños como en adultos es la *Escherichia coli* uropatógena (UPEC). Solo algunos serotipos de *E. coli* tienen la capacidad uropatógena, entre ellos se han identificado algunos como los O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 y O75. Estos ocho serotipos suponen aproximadamente un 28% de la flora fecal bacteriana normal, pero hasta un 80% de los casos de ITU ²⁸.

La primera barrera que evita esta colonización es el urotelio, un epitelio estratificado que recubre la vía urinaria inferior y los uréteres. Consta de dos estructuras que previenen la invasión: la placa urotelial y la unión urotelial. La placa urotelial es una estructura compuesta por unas proteínas específicas llamadas uroplaquinas y está situada en la superficie apical de las células uroteliales, evitando la penetración de la bacteria en la célula. Además, la fuerte unión entre las células uroteliales previene de la invasión intercelular²⁹. De forma coadyuvante, la proteína de Tamm-Horsfall secretada en la porción ascendente

del asa de Henle es una glicoproteína que actúa como factor antiadherente de las UPEC ².

El flujo urinario también actúa como una barrera mecánica que previene la adherencia bacteriana al urotelio, siendo este unidireccional en ausencia de RVU, suponiendo un “lavado continuo” de la vía urinaria.

1.5.2. Adhesión bacteriana

La fisiopatología de la adhesión bacteriana al tracto urinario es compleja. Esta no puede ocurrir en ausencia de fimbrias (también denominadas *pili*) u otros sistemas similares, que permiten una unión irreversible al urotelio. Son organelas con forma de pelo situadas en la superficie bacteriana. Se unen a determinados receptores de la superficie celular mediante adhesinas y promueven la movilidad de la bacteria por la superficie y la internalización celular ³⁰. La UPEC dispone de fimbrias, cuyos tipos más importantes son:

- Tipo 1: son las más expresadas, producidas en más del 80% de las UPEC, sobre todo en cepas más asociadas a cistitis, ya que apenas se encuentran en PNA. Se unen a las glicoproteínas de la uroplaquina Ia y Ib vía la adhesina FimH situada en su punta. Se han identificado receptores específicos a esta FimH en mastocitos que iniciarían la respuesta inflamatoria al unirse a ella. También la proteína de Tamm-Horsfall se une a la fimbria tipo 1, evitando su adhesión al urotelio ³¹.
- Tipo 2 o P: es la segunda más frecuente en UPEC. Reconocen glicoesfingolípidos renales y tienen un papel relevante en la patogénesis de la ITU de vías altas en humanos. Además, inducen la activación celular del hospedador y la producción de citoquinas. Las cepas de *E.coli* con este tipo de fimbrias son más habituales en cuadros de PNA que cistitis ³¹.

Existen también otras adhesinas situadas en la superficie bacteriana que promueven la formación *biofilms* bacterianos, implicados en las persistencia de *E.coli* en la vejiga ⁴. Otros factores de virulencia de la UPEC son:

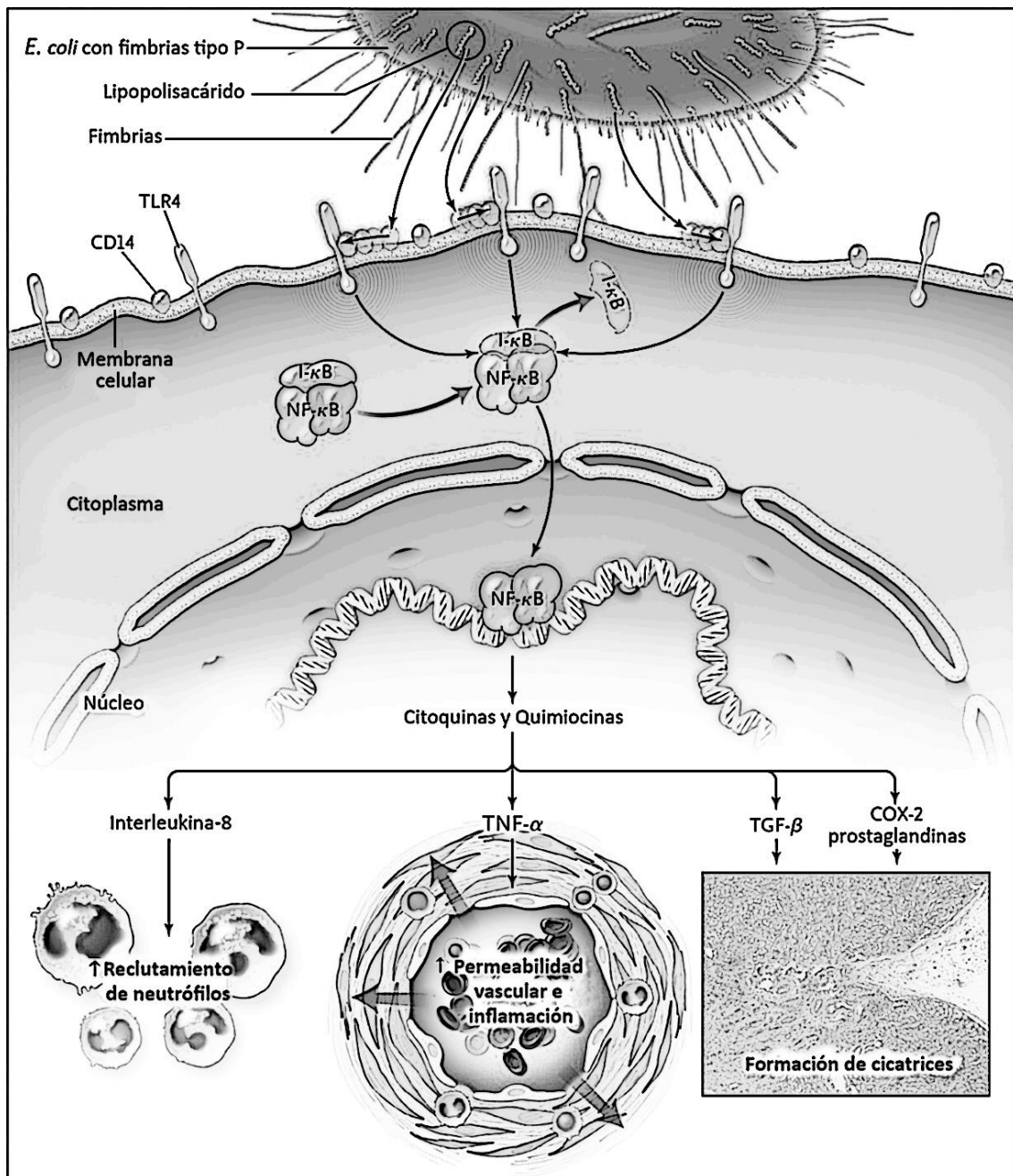
- La presencia de flagelos, necesarios para su movilidad.
- La producción de hemolisinas que producen poros en la superficie celular
- Los lipopolisacáridos (LPS), que se mencionarán en el siguiente apartado

^{4,28,32}

1.6. Respuesta inmunológica del hospedador

Una vez que las bacterias entran en contacto con las células uroteliales se inicia una respuesta inmune innata. Esto ocurre a través de la interacción entre factores bacterianos (fimbrias y LPS) y los receptores epiteliales que conducen a la activación de una variedad de vías de señalización. Los LPS son un componente integral de la pared celular de las bacterias Gram negativas y un potente activador de varios tipos celulares. Estimulan las células de inmunidad innata a través de la interacción con el Receptor Tipo Toll 4 (TLR4). Los TLR son una familia de receptores de reconocimiento de patrones expresados en leucocitos y células epiteliales, que reconocen motivos moleculares preservados encontrados en patógenos. En la actualidad se han identificado 11 TLR en mamíferos (TLR1-TLR11) que interactúan con diferentes componentes de organismos invasores. Para que los LPS activen las células a través de TLR4, se requieren una serie de moléculas adyuvantes, como los CD14 (antígeno de la membrana celular de fagocitos mononucleares cuya función es la recepción del complejo LPS y su proteína de unión) y se cree que estas moléculas forman un complejo receptor en la superficie celular. Esto inicia la activación de la vía de señalización intracelular que activa la transcripción del factor nuclear κ B (NF- κ B) liberándolo de su proteína inhibidora I- κ B, y que conduce a la liberación de citoquinas y quimiocinas como: factor de necrosis tumoral (TNF), interferón gamma, interleukinas (IL) 8 y 1, ciclooxigenasa 2 (COX2) y prostaglandinas (figura 2). Estas citoquinas atacan directamente a los patógenos, aumentan la permeabilidad vascular, inician el proceso inflamatorio y atraen a otras células de defensa como neutrófilos, macrófagos y leucocitos *natural killer* mediante IL8. Todo este proceso inflamatorio consigue erradicar las bacterias del tracto urinario, pero también puede producir un proceso destructivo para el propio hospedador, con la formación de tejido cicatricial en el lugar de la inflamación ^{2,4,13,33}.

Figura 2. Fisiopatología de la pielonefritis y cicatriz renal



TLR4: receptor *toll-like* 4, CD14: antígeno de membrana celular CD14, NF- κ B: factor nuclear κ B, I- κ B: proteína inactivadora del factor nuclear κ B, TNF: factor de necrosis tumoral, TGF: factor de crecimiento tumoral, COX: ciclo-oxigenasa. Modificado de ¹³.

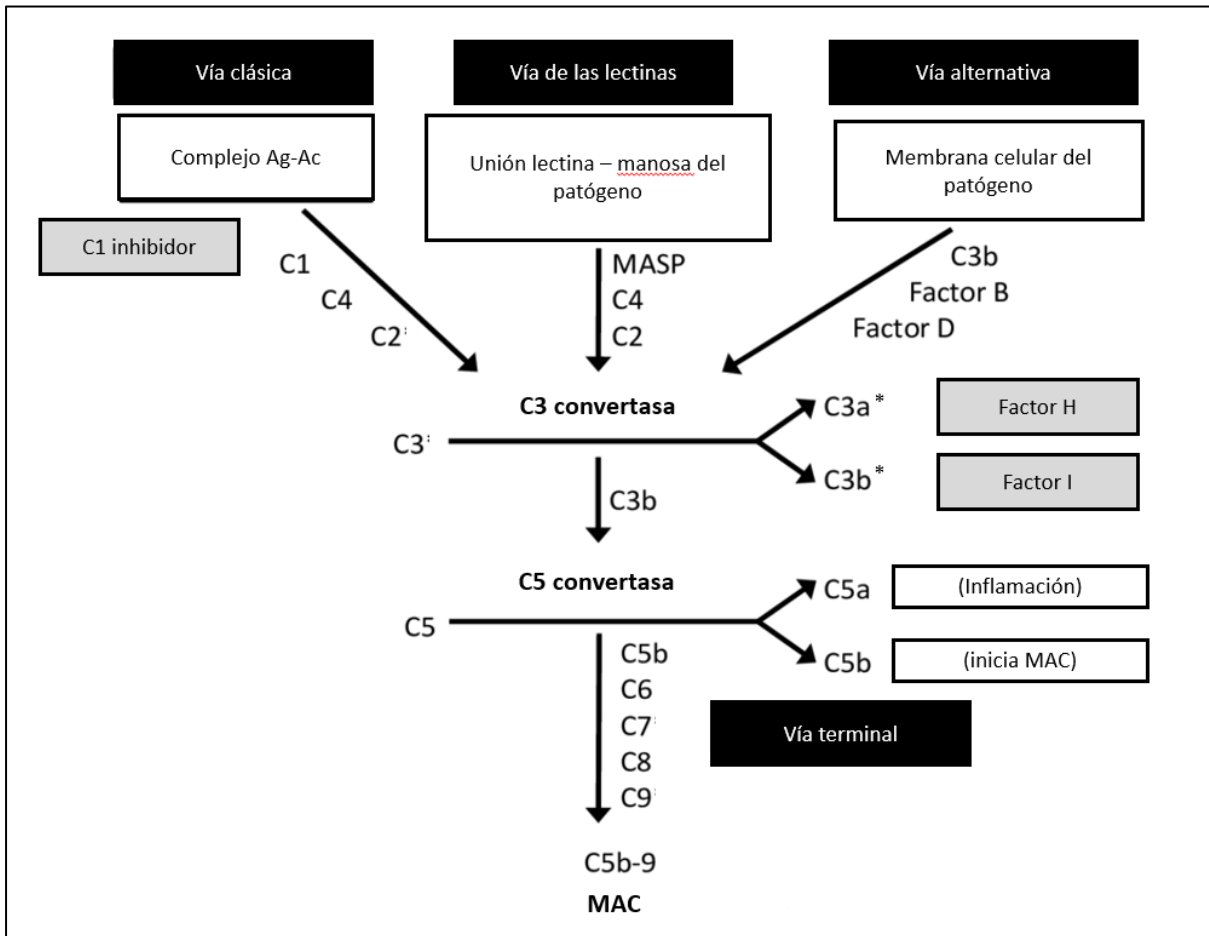
1.6.1. Papel del sistema del complemento

El sistema del complemento consta de unas 30 proteínas del suero que interaccionan entre sí de forma regulada, formando una cascada enzimática que permite una amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a patógenos supone uno de los principales mecanismos del sistema inmune para defenderse de las infecciones. Los componentes del complemento se nombran con la letra C y un número.

La activación de la cascada del sistema del complemento ocurre a través de tres vías distintas: la vía clásica, la alternativa y la de las lectinas, todas las cuales pueden ser activadas por microorganismos invasores. La activación por cualquiera de estas vías conduce a la formación de convertasas C3 y C5, y a la producción de componentes biológicamente activados, como anafilatoxinas, opsoninas y complejos de ataque a membranas (MAC). Las anafilatoxinas, C3a y C5a, actúan atrayendo y activando neutrófilos y macrófagos, mientras que las opsoninas, C3b y C4b aumentan la fagocitosis de las bacterias. C5b inicia la vía terminal formando el MAC, compuesto por esta misma proteína junto a C6, C7, C8 y C9, también llamado en conjunto C5b-9. El MAC se une a la bicapa lipídica de las bacterias, creando poros en la superficie celular a través de los cuales los solutos pueden difundirse, lo que lleva a la lisis osmótica de la bacteria (ver figura 3) ³⁴.

Este sistema puede ser contraproducente cuando se activa en exceso o lo hace contra el propio hospedador, ya que puede producir daño tisular. Para evitarlo, existen proteínas reguladoras en las tres vías. Algunas de ellas son los factores H, I y el inhibidor de C1. Se ha comprobado que la inhibición del sistema del complemento disminuye la respuesta inflamatoria y potencialmente reduce el grado de daño tisular ².

Figura 3. Esquema del sistema del complemento



*C3a inicia procesos de inflamación, C3b inicia procesos de opsonización, C: proteína del sistema del complemento, MASP: serina proteasa asociada a manosa, MAC: complejo de ataque de la membrana. Modificado de ³⁴.

El factor H tiene un papel esencial en el control de la vía alternativa. Tiene gran afinidad con C3b, por lo que compite con la C3 convertasa y sirve como cofactor al factor I, mediando en la conversión de C3b a iC3b, un compuesto inactivo. En el estudio experimental llevado a cabo por Alexander *et al.* ³⁵, ratones con déficit congénito de factor H desarrollaron alteraciones glomerulares debido al depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular. Plantean dos posibles explicaciones a este fenómeno: que el factor H asociado a plaquetas procese inmunocomplejos de la circulación y así evite su depósito en el glomérulo. Otra explicación es que exista un posible efecto local del factor H en el glomérulo y prevenga directamente la activación del complemento. Por este motivo, una vez depositados en el glomérulo los inmunocomplejos, éstos activan la vía clásica,

pero en ausencia de factor H activan también la vía alternativa, produciendo daño local.

El sistema del complemento también puede aumentar la respuesta inmunitaria adaptativa. Por ejemplo, se ha demostrado que C3d aumenta la sensibilidad de la respuesta inmunológica a través de la opsonización del antígeno y la posterior interacción con el receptor 2 del complemento (CR2) en las células del sistema inmunitario ³⁴.

1.6.2. Inmunidad adaptativa

A pesar de la respuesta inmune innata, las bacterias aún pueden persistir en el tracto urinario. Por lo tanto, se produce una respuesta más específica, que incluye respuestas humorales y celulares. Aunque la producción sérica de anticuerpos es difícil de detectar en la ITU, se ha informado de su producción local desde la vejiga y la uretra. El papel de estos anticuerpos IgA en las infecciones urinarias es poco conocido. Sin embargo, se ha sugerido que estos anticuerpos inhiben la colonización de patógenos al disminuir la adherencia bacteriana a la mucosa. Los linfocitos T y B también han sido estudiados como parte importante de esta inmunidad adaptativa.

Parece que la respuesta del hospedador es diferente según la localización. En la vía urinaria baja la defensa a nivel de mucosa, incluida la secreción de IgA, es probablemente la más eficaz para inhibir la colonización bacteriana en la vejiga. En cambio, a nivel renal, la defensa sistémica producida por los linfocitos T es la más importante. Curiosamente, si se observan pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias, estos no tienen más ITU que niños sanos. Incluso los niños con patología que induzca un déficit de anticuerpos o con síndrome inmunodeficiencia combinada severa (que afecta a la función de linfocitos T y B) y presentan más infecciones bacterianas, tienen, en cambio, pocas ITU. Esto invita a pensar que el papel de la inmunidad adaptativa frente a la ITU es menor que en otras infecciones bacterianas ^{13,32,36}.

Varios autores coinciden en que los síntomas de la infección y el daño en los tejidos en la ITU se deben más a la respuesta del hospedador y la inflamación subsiguiente, que a la infección o al propio patógeno. De hecho, hay varios estudios en animales que sugieren este hecho y han llevado a experimentar con el uso de corticoides durante la ITU como prevención de futuras cicatrices

renales tanto en modelos animales como en humanos, con resultados diversos, aunque prometedores ^{37,38}.

1.6.3. Etiopatogenia de la PNA y las cicatrices renales

Como se ha avanzado en apartados anteriores, las cicatrices renales son el resultado del daño parenquimatoso producido durante la reacción inflamatoria, con posterior destrucción del tejido renal.

Las bacterias uropatógenas activan respuestas inflamatorias locales y sistémicas, en las cuales las citoquinas tienen un papel central. Esto se produce por la activación a través de los TLR4. La respuesta de la mucosa a la invasión del tracto urinario incluye la activación del sistema del complemento y la producción de citoquinas por los leucocitos, fibroblastos y células epiteliales. IL1, IL6 e IL8 forman parte de la respuesta local y sistémica contra una infección de bacterias Gram negativas mediada por LPS y los propios microorganismos patógenos. IL1 es necesaria para la interacción entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T. IL6 estimula la producción de reactantes de fase aguda, la activación de neutrófilos y la secreción de inmunoglobulinas. IL8 es necesaria para la quimiotaxis y activación de los leucocitos. Tanto IL6 como IL8 presentan niveles urinarios elevados durante una ITU. Esta migración de neutrófilos y macrófagos al lugar de infección conlleva que éstos, durante el proceso de fagocitosis, pueden liberar una serie de citoquinas y otros mediadores (metabolitos del ácido araquidónico, radicales de oxígeno, enzimas lisosomales) que eliminan a los patógenos pero que pueden sumarse a los efectos deletéreos sobre los tejidos del hospedador.

Otros factores implicados en el proceso son el óxido nítrico (NO), sintetizado por las células a nivel glomerular, mesangial y tubular en respuesta a la infección. El NO activa los macrófagos, favorece la apoptosis y produce aumento de la matriz extraglomerular. También están implicadas las prostaglandinas, lípidos bioactivos sintetizados mediante la acción de la COX2 que regulan el tono vascular, la homeostasis del sodio y el agua, aumentan la secreción de renina y la producción de la matriz extracelular. La secreción aumentada de renina es importante por la participación del sistema renina-angiotensina en el desarrollo de las cicatrices. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se localiza en el endotelio vascular y en el túbulo proximal, y transforma la angiotensina I en el péptido activo angiotensina II, con efecto vasoconstrictor, activador del sistema nervioso simpático, inductor de crecimiento vascular y de la producción de

fibronectina y matriz extracelular. En los pacientes que desarrollan cicatrices está aumentada la expresión de todos estos factores a nivel renal.

A nivel histopatológico, en el momento de la infección aguda se ha demostrado la formación de abscesos con supuración necrótica focal en las estructuras renales. Esta afectación local evoluciona, su contenido necrótico desaparece y los polimorfonucleares infiltrados son sustituidos por células mononucleares, proliferación vascular y fibrosis, formando una cicatriz renal en un plazo de unos 2-6 meses.

Incluso si la PNA se trata adecuadamente con antibióticos, en algunos casos las cicatrices acaban desarrollándose. Los acontecimientos moleculares locales que suceden como resultado de la interacción de las células del tracto urinario y las bacterias patógenas parecen ser un factor determinante en las consecuencias clínicas de la ITU. La variabilidad interindividual de la respuesta celular puede ser la responsable de la mayor susceptibilidad de algunos individuos a presentar ITU complicadas y a desarrollar cicatrices. Pese a los avances en las investigaciones, se desconoce por qué algunos pacientes desarrollan cicatrices tras una infección y otros no. Cuando se comprenda adecuadamente la base molecular de estos procesos en la ITU, se podrá identificar a los individuos susceptibles, permitiendo emprender estrategias de tratamiento y seguimiento más específicas y eficaces ^{2,26,39-41}.

1.7. Factores de riesgo

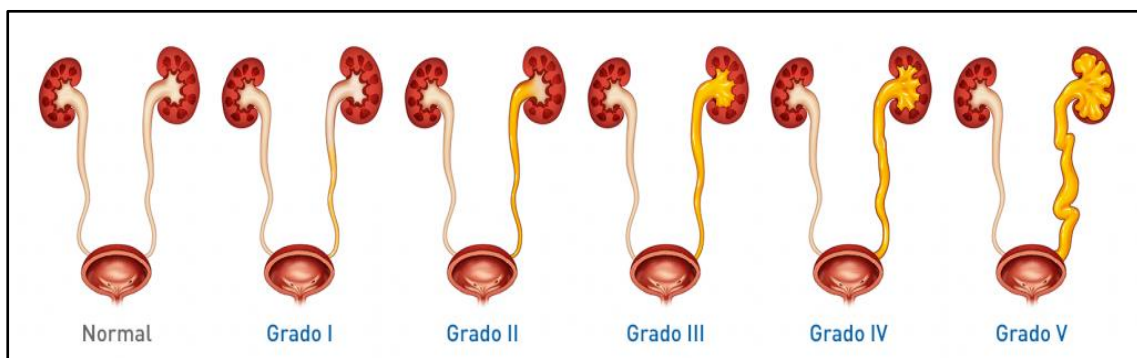
Es importante conocer estos factores ante un paciente con sospecha de ITU, dado que la presencia de uno o más de ellos puede modificar el manejo de dicho paciente. Por su importancia pronóstica, se dividen en factores de riesgo de ITU y de desarrollo de cicatrices renales.

1.7.1. Factores de riesgo de ITU

- **Reflujo vesicoureteral (RVU).** Es el paso retrógrado de la orina desde la vejiga hasta las vías urinarias superiores, en el sentido contrario al flujo urinario normal. Es la malformación más frecuente del tracto urinario, aunque su incidencia y prevalencia exactas se desconocen ya que en muchos casos pasa desapercibida. Se estima que entre un 1 y 3% de personas en edad pediátrica tienen algún grado de RVU. La incidencia de RVU en niños diagnosticados de ITU puede ser de hasta un 30%. En la

figura 4 se expone la clasificación de gravedad del RVU, que se puede presentar de forma uni o bilateral. El 95% de los niños con RVU lo presentan con grados I a III y se estima que el hecho de padecer estos grados leves no aumenta la incidencia de ITU, PNA o cicatriz renal. Aunque el RVU puede producir daño renal durante el desarrollo fetal y una patología cicatricial denominada “nefropatía por reflujo”, no está claro que ningún tipo de RVU pueda producir cicatrices en ausencia de PNA en el periodo postnatal ¹⁷.

Figura 4. Clasificación de los diferentes grados de RVU según el Sistema Internacional de Graduación Radiográfica ⁴²



Grado I: reflujo en un uréter no dilatado. Grado II: reflujo en la pelvis y los cálices renales sin dilatación. Grado III: reflujo con dilatación leve a moderada y fondos de saco mínimamente deformados. Grado IV: reflujo con torsión ureteral moderada y dilatación de la pelvis y los cálices. Grado V: reflujo con una marcada dilatación del uréter, la pelvis y los cálices, pérdida de impresiones papilares y torsión ureteral. Modificado de ⁴².

- **Edad.** En el caso de los varones, la prevalencia de ITU es máxima en menores de 1 año, mientras que, en las mujeres, el pico se sitúa en las menores de 4 años ¹¹.
- **Sexo.** Salvo en menores de 3 meses, las niñas tienen mayor riesgo de ITU que los varones ¹¹.
- **Ausencia de circuncisión.** Los varones no circuncidados tienen una probabilidad de presentar una primera ITU en el primer año de vida 9 veces superior a la de los niños circuncidados. A pesar de ello, la mayoría de los varones no circuncidados no tendrán una ITU, y se precisan 111 circuncisiones para evitar una, por lo que no estaría indicada la circuncisión salvo por factores culturales o en algunos casos seleccionados de varones con ITU recurrentes ¹¹.

- **Factores genéticos.** Los niños con familiares de primer grado con antecedente de ITU tienen más riesgo de infecciones. Los factores genéticos pueden influir en la adhesión bacteriana al urotelio, así como determinar la densidad de receptores de *E.coli* en el área periuretral o en la capacidad de la respuesta inflamatoria ¹¹.
- **Anomalías Congénitas del Riñón y las Vías Urinarias (CAKUT, en inglés).** El término engloba todas las alteraciones que pueden presentarse durante el desarrollo embrionario. Se estima una prevalencia de 4-60 por cada 10.000 nacimientos. Es un espectro muy amplio que incluye anomalías en el número de riñones (agenesia), en el tamaño y morfología del riñón (hipoplasia, displasia, riñón multiquístico), en la posición renal (riñón en herradura, riñón ectópico) o en alteraciones del flujo urinario (obstrucciones uretero-pélvicas, duplicidad ureteral, megauréter, válvulas de uretra posterior). En este último apartado se incluye el RVU, pero dada la frecuencia y relevancia del mismo en el desarrollo de las ITU, por motivos prácticos se excluye de esta clasificación. La etiología es multifactorial (factores genéticos y ambientales) y las alteraciones genéticas implicadas en la formación de CAKUT son múltiples y variadas ¹¹.
- **Otras patologías con componente obstructivo.** Ya sean congénitas o adquiridas, como es el caso de algunas patologías neurológicas (mielomeningocele), secuelas quirúrgicas, patología prostática o trastornos funcionales (ver siguiente apartado), que tienen en común el estancamiento de la orina, el cual favorece el crecimiento bacteriano ¹¹.
- **Trastornos vesicales e intestinales.** Alteraciones en el llenado y vaciado vesical (como en el caso de vejiga neurógena, la espina bífida, hábitos retentores o la incontinencia urinaria diurna), así como en la eliminación de las heces (incluyendo estreñimiento y encopresis). En ocasiones son individuos sanos sin otra patología más allá de hábitos o maniobras inadecuadas en el control de esfínteres. Se trata de una entidad muy amplia y habitualmente infradiagnosticada. Tienen en común la mayor persistencia de la orina en la vejiga, ya sea por la propia retención, como por la persistencia de residuo miccional tras la micción. Esto favorece el sobrecrecimiento bacteriano y el posterior desarrollo de ITU ¹¹.

- **Actividad sexual.** Es uno de los factores de riesgo de desarrollar una cistitis aguda, sobre todo en mujeres adolescentes, mientras que en los varones son mucho menos frecuentes ¹¹.
- **Sondaje vesical.** Los pacientes con cateterizados por tiempos prolongados tienen más riesgo de ITU al alterar parte de la barrera de defensa del urotelio. Además, esta relación es proporcional, aumentando el riesgo de ITU según aumenta el tiempo de sondaje ¹¹.

1.7.2. Factores de riesgo de desarrollo de cicatrices renales

De todos estos factores de riesgo de ITU, solo en algunos se ha demostrado que de forma independiente supongan también un factor de riesgo de cicatriz renal; a los que además se añaden algunos otros factores.

- **RVU.** Es el factor más importante, sobre todo en los grados altos de reflujo (IV y V). Mientras que los niños con RVU de alto grado con ITU febril pueden desarrollar cicatrices hasta en un 66% de los casos, los niños sin RVU lo hacen en un 5,6% de los casos. Así, el riesgo de presentar cicatrices renales tras una primera ITU febril en el caso de RVU de bajo grado (presentado como odds ratio, OR) es de 1,8, mientras que en los RVU de grado medio y alto el OR es de 3,5 y 22,5, respectivamente. Pese a ello, no está claro el manejo de pacientes con RVU. Sí hay consenso en que los grados I-III no precisan intervención ya que tienden a la resolución espontánea, pero para grados más altos, aunque la profilaxis antibiótica sí previene ITU posteriores, no reduce la formación de cicatrices. Lo mismo sucede con el tratamiento quirúrgico (mediante endoscopia o cirugía de reimplantación), que parece disminuir el número de ITU febriles, pero no ha demostrado ventajas protegiendo la función renal a largo plazo.
- **ITU febriles recurrentes.** Los pacientes pediátricos que han tenido una primera ITU tienen recurrencias con mucha frecuencia, la mayoría en los primeros 3-6 meses y por microorganismos diferentes al del primer episodio. En menores de 12 meses, la tasa de recurrencia es del 18% en niños y 26% en niñas. A partir del año de edad son muy raras en varones, mientras que en mujeres aparecen hasta en el 40-60%. El hecho de haber tenido ITU febriles o PNA confirmadas previamente aumenta el riesgo de

desarrollar cicatrices renales. Este riesgo aumenta progresivamente con el número de infecciones previas.

- **Duración de la fiebre previo al inicio del tratamiento.** El riesgo de cicatrices renales disminuye significativamente si el tratamiento antibiótico se instaura en las primeras 24 horas de evolución de la fiebre, según Oh *et al* ⁴³. Por el contrario, estos resultados no se han podido confirmar en estudios prospectivos posteriores, sobre todo en pacientes con afectación parenquimatosa (PNA) ya instaurada, en los que el tiempo de retraso no parece afectar al desarrollo de cicatrices.
- **Trastornos vesicales e intestinales y CAKUT.** Aunque en su conjunto suponen un aumento de riesgo claro de formación de cicatrices, su impacto exacto es complejo de estimar por la variedad de cuadros incluidos en esta clasificación.
- **Temperatura mayor de 39°C.** La temperatura elevada al diagnóstico se asocia a un mayor riesgo de cicatrices, con un OR de 2,3.
- **ITU producida por un microorganismo diferente de *E. coli*.** Supone un riesgo mucho mayor que con *E.coli*, con una OR de 2,2.
- En cuanto a la **edad**, los resultados de los diferentes estudios son contradictorios. Pese a que tradicionalmente se consideraba que, a menor edad de presentación de la ITU, mayor era el riesgo de desarrollo de cicatrices renales, en estudios posteriores no se ha podido confirmar esta relación. Incluso en el meta-análisis realizado por Shaik *et al.* de 2014 ²⁴, los niños de más de 2 años tenían mayor riesgo de cicatrices renales tras una primera ITU febril, sin importar el sexo ^{4,17,18,20,24,26,43,44}.

1.8. Factores protectores

- 1.8.1. **Lactancia materna.** Varios estudios han confirmado el efecto protector de la lactancia materna en la prevención de ITU. Además, este efecto dependía de la duración de la lactancia, siendo más importante si se mantenía hasta los 7 meses que si se abandonaba a los 2 meses, y también dependía del sexo, siendo más importante en niñas que en niños ^{4,45,46}.

1.9. Clínica

La clínica de la ITU puede ser variada y, en ocasiones, muy inespecífica, retrasando el diagnóstico y el inicio de tratamiento antibiótico empírico. La sospecha de ITU provocada por estas manifestaciones requiere siempre realizar una confirmación analítica, dado que la clínica tiene baja capacidad discriminativa.

En niños en **fase preverbal** (menores de 2 años, aproximadamente, en que no pueden expresar adecuadamente los síntomas), los síntomas son muy inespecíficos: fiebre, vómitos, irritabilidad, pérdida de apetito, etc.

De estos síntomas, la fiebre sin foco es la manifestación más frecuente, y obliga a realizar un análisis de orina, aunque solo en el 5-7% de estos casos estará provocada por una ITU. Sin embargo, este porcentaje se eleva al 18-20% en varones menores de 3 meses y al 15% en niñas mayores de 12 meses. De hecho, la presencia de fiebre sin foco mayor de 39°C durante más de 48 horas es la manifestación clínica más útil para identificar una ITU. El resto de síntomas, en cambio, generan muy pocos cambios en la probabilidad de confirmar una ITU ^{4,47,48}.

En niños en **fase verbal**, la mayoría de los síntomas están referidos al sistema urinario y al abdomen: disuria, poliaquiuria, micción disfuncional, incontinencia, dolor abdominal, lumbar o en flanco, etc. En su presencia, acompañados o no de fiebre, se recomienda la realización de un análisis de orina ^{4,12,48}.

En la Tabla 1 se resumen los signos y síntomas presentes en niños con ITU según grupos de edad y en función de su mayor o menor frecuencia.

Tabla 1. Signos y síntomas presentes en niños con ITU según edad y frecuencia

GRUPOS DE EDAD		MÁS FRECUENTE	MENOS FRECUENTE	MUY POCO FRECUENTE	
Menores de 3 meses		Fiebre*	Pérdida apetito	Dolor abdominal	
		Vómitos	Fallo de medro	Ictericia	
		Letargia		Hematuria	
		Irritabilidad		Orina maloliente	
Mayores de 3 meses		DA o en flanco	Letargia		
		Fiebre*	Vómitos	Irritabilidad	
		Fase preverbal	Pérdida de apetito	Hematuria	
				Orina maloliente	
				Fallo de medro	
Fase verbal		Disuria	Micción disfuncional	Fiebre*	
		Poliaquiuria	Incontinencia	Malestar	
			DA o en flanco	Vómitos	
				Hematuria	
				Orina maloliente	
				Orina turbia	

*La fiebre se define como temperatura axilar > 38°C. DA: dolor abdominal. Modificada de ⁴⁶.

1.10. Diagnóstico de la infección urinaria

La sospecha clínica de una ITU en un paciente pediátrico debe confirmarse siempre mediante pruebas complementarias, ya que la clínica aislada tiene un valor predictivo positivo muy bajo. El diagnóstico rápido de la ITU en la infancia resulta fundamental, ya que permite instaurar un tratamiento precoz, mejorando el pronóstico del paciente. El análisis de orina nos confirmará el diagnóstico de ITU, mientras que las pruebas de imagen están orientadas a localizar el foco de la infección y a clasificarla como cistitis o PNA. Por último, se mencionan algunos biomarcadores en plasma u orina que se utilizan o se han utilizado en el diagnóstico y clasificación de la ITU.

1.10.1. Análisis de orina

- **Toma de muestras.** Es un punto clave del manejo de la ITU en pediatría, ya que una muestra de orina recogida de forma incorrecta puede derivar en la contaminación de la misma.
 - **Punción suprapúbica.** Es el *gold standard*. Consiste en la punción y aspiración del contenido vesical a través de la piel, normalmente

desde la región inmediatamente superior a la sínfisis púbica. Tiene la ventaja de que, realizado adecuadamente, no presenta contaminación y su sensibilidad y especificidad son máximas. Como desventaja destaca que es una técnica invasiva, molesta para el paciente y que requiere de un equipamiento técnico y un entrenamiento del personal sanitario que la realiza que no siempre es posible. Tiene una tasa de éxito variable (en torno al 30-70%), aunque esta mejora si se realiza bajo control ecográfico. Se utiliza habitualmente como confirmación en casos seleccionados, o como método inicial en situaciones urgentes de niños no continentes. En la práctica clínica su uso es muy limitado.

- **Cateterismo o sondaje vesical.** Consiste en la introducción de un catéter vía transuretral para recoger el contenido vesical. Tiene una buena sensibilidad y especificidad, superiores al 95%. Como desventajas, destacar que también es una técnica invasiva y con molestias para el paciente, con un cierto riesgo de traumatismo uretral y de contaminación de la muestra al arrastrar flora uretral hacia la vejiga. Esta contaminación puede reducirse si se desechan las primeras gotas de orina que salen del catéter antes de su recogida. Tiene las mismas indicaciones que la punción suprapúbica, aunque con un uso más generalizado debido a su mayor tasa de éxito y al menor dolor que produce al paciente.
- **Chorro miccional limpio.** Es la técnica de elección en niños con control de esfínteres. Tiene aceptables indicadores de validez diagnóstica comparado con la punción suprapúbica (sensibilidad 75-100%, especificidad 57-100%). No es invasivo y es muy sencillo de realizar. Es importante instruir al paciente antes de su utilización, ya que se debe realizar una adecuada higiene de la zona genital, así como retirar la piel del prepucio en el caso de los varones y separar los labios menores en el caso de las mujeres. La primera parte del chorro miccional debe ser desechado para reducir las contaminaciones. En el caso de pacientes sin control de esfínteres, la orina recogida “al acecho” tiene indicadores de validez diagnóstica similares a los del chorro miccional limpio, aunque con mayor tasa de contaminación.
- **Bolsa adhesiva.** Utilizadas en pacientes no continentes. Consiste en la recogida de la orina en unos recipientes plásticos específicos,

diferenciados según el sexo del paciente, que se colocan en el periné. Tiene como ventaja que es un método sencillo y no invasivo, pero consta de importantes desventajas. La principal de ellas es que se trata de una técnica muy fácilmente contaminable, llegando a tener tasas de falsos positivos superiores al 50%. Por tanto, este método está desaconsejado para el diagnóstico, teniendo siempre que recoger una muestra de confirmación si el resultado es positivo. Puede tener su utilidad en pacientes no continentales en situaciones no urgentes, con baja sospecha de ITU. En estos casos, un resultado negativo del análisis de esta muestra de orina, podría descartar con aceptable seguridad una ITU, evitando otros métodos de recogida posteriores^{4,12,46}

- **Conservación.** Las muestras deben recogerse en un recipiente estéril y procesarse en menos de 30-60 minutos desde su recogida para no afectar al crecimiento bacteriano. De no ser posible, la muestra debe refrigerarse inmediatamente a 2-8°C. Si tampoco es posible la refrigeración, se pueden emplear conservantes, aunque algunos parámetros del análisis urinario no serían valorables⁴⁶.
- **Tira reactiva de orina, urianálisis o sistemático.** Es un método sencillo y rápido para analizar la orina. Es el estudio básico de orina y comprende un estudio físico-químico de la muestra mediante química seca. Consiste en una cinta de material plástico, de unos 5 mm de ancho, sobre las que se disponen unas almohadillas impregnadas en sustancias químicas que reaccionan con los compuestos presentes en la orina, produciendo un cambio de color característico en pocos minutos. Existen reactivos que dan información cualitativa (positivo o negativo) y/o semicuantitativa (informados habitualmente como 1+, 2+, 3+, etc., algunos con su equivalencia en unidades del Sistema Internacional). La lectura de los resultados se puede realizar *de visu*, comparando con la escala colorimétrica del envase, o bien mediante lectores automatizados. Para el diagnóstico de ITU es útil fijarse en la esterasa leucocitaria y en los nitritos. La esterasa leucocitaria es una proteína presente en los gránulos azurófilos de monocitos y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y refleja una inflamación a nivel de la vía urinaria, con aumento de leucocitos. Tiene alta sensibilidad y baja especificidad. Los nitritos son las moléculas resultantes de la reducción de los nitros presentes en la orina por parte de algunas bacterias Gram negativas (*E.coli*,

Enterobacter, Klebsiella, Proteus, etc). Tiene una gran especificidad, pero baja sensibilidad, ya que hay bacterias sin capacidad reductora de nitratos y además requiere que la orina permanezca en la orina unas 4 horas para acumular una cantidad detectable de nitritos. Una de sus principales ventajas de la tira reactiva es que es un método muy económico y que no precisa de una gran experiencia para su realización y lectura, permitiendo su uso en múltiples ámbitos^{4,12,46}.

- **Examen microscópico o sedimento.** Es una prueba rápida y sencilla, pero que precisa realizarse en un laboratorio clínico. La muestra es centrifugada para que los componentes formes de la orina se depositen en el fondo y se retira el sobrenadante. Posteriormente se observa en un microscopio. En él se examinan todos los elementos formes que se encuentran en suspensión en la orina. Para el diagnóstico de la ITU es especialmente útil la cuantificación de leucocitos (leucocituria) y de bacterias en la orina (bacteriuria). La valoración microscópica puede ser llevada a cabo por personal sanitario o de forma automatizada mediante citometría de flujo y analizador microscópico. Además, el estudio se puede completar mediante la tinción de Gram, lo que permite mejorar la precisión diagnóstica y orientar la etiología de la ITU de forma más precisa.

El sedimento es la prueba indicada en menores de 24 meses con sospecha de ITU (añadiendo Gram en menores de 3 meses). En mayores de 2 años, la tira de orina y el sedimento son equiparables ⁴. La validez diagnóstica de ambos métodos se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de los diferentes test de análisis de orina

Test	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)
Esterasa leucocitaria ¹	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos ¹	53 (15-82)	98 (90-100)
Leucocituria ²	73 (32-100)	81 (45-98)
Bacteriuria ²	81 (16-99)	83 (11-100)

1: tira reactiva de orina. 2: sedimento. Sensibilidad y especificidad indicadas en %. Modificado_de ¹².

- **Urocultivo.** Es el *gold standard* para el diagnóstico de ITU. Es un método para la detección de microorganismos en la orina mediante su multiplicación en un medio de cultivo determinado. Además, una vez aislado e identificado el microorganismo patógeno, un análisis posterior permite establecer un antibiograma con las sensibilidades y resistencias a diferentes antibióticos. Esto permite ajustar el tratamiento para la eliminación del patógeno causante de la ITU. El resultado definitivo se suele obtener en unas 24-72 horas. Los puntos de corte para el diagnóstico de ITU dependen de la técnica de recogida de la orina y se resumen en la tabla 3 ^{4,12,46}.

Tabla 3. Positividad del urocultivo en función del método de recogida de la orina

Método de recogida de orina	Urocultivo positivo*
Chorro miccional limpio	> 100.000 UFC/ml
Sondaje vesical	De 10.000 a 50.000 UFC/ml
Punción suprapúbica	Cualquier recuento de Gram negativo, > 1000 UFC/ml de Gram positivo

*Los resultados del urocultivo se expresan en Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de un único microorganismo por mililitro de orina. Modificado_de ¹².

1.10.2. Pruebas de imagen

La realización de pruebas de imagen en la ITU responde a la utilidad de identificar malformaciones de tracto urinario que pudieran requerir un cambio en el manejo habitual (CAKUT, RVU, etc.). Además, las pruebas de imagen pueden clasificar la ITU en PNA o cistitis según afecten o no al parénquima renal. También son de utilidad en la detección de complicaciones agudas y crónicas.

- **Gammagrafía renal:** La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio^{99m} (DMSA) es la técnica de elección para el diagnóstico

de PNA y de cicatrices renales. El radiofármaco se incorpora a las células del túbulo contorneado proximal del riñón y permanece localizado en la corteza. Actualmente, pese a que no ha sido validado como tal en humanos, es ampliamente aceptado como la técnica *gold standard* para la detección de PNA y la evaluación de la extensión y progresión del daño renal, con una sensibilidad de 0,86 y especificidad de 0,91. De hecho, según Hoberman *et al.*, los pacientes con DMSA normal en fase aguda tienen invariablemente DMSA normal en fase crónica, descartándose en esos casos cicatrices renales ⁷. Sin embargo, y a pesar de su utilidad, tiene algunas desventajas e inconvenientes:

- Es una prueba invasiva que precisa de la canalización de una vía venosa periférica e introducción del radiofármaco.
 - Puede requerir sedación, especialmente en niños entre 1 y 3 años.
 - Tiene un coste económico no despreciable.
 - Somete al paciente a radiación. La dosis efectiva estimada en una DMSA supone 1 mSv aproximadamente (lo que equivale a unas 50 radiografías de tórax).
 - Requiere de equipamiento y personal especializado que no siempre está disponible en todos los centros.
 - No es posible su realización de forma urgente, descartando su uso en un servicio de Urgencias.
 - Diferenciar cicatrices renales antiguas de PNA en niños con ITU previas, malformaciones renales o displasias puede ser difícil ^{7,29,49-51}.
- **Ecografía.** Consiste en una evaluación morfológica mediante la emisión de ultrasonidos que son emitidos por un transductor (o sonda ecográfica). Estos se transmiten hacia el área del cuerpo a estudio y se recibe su eco. Las ondas rebotadas son registradas por una computadora, que los convierte en una imagen en pantalla. En el estudio de la ITU pediátrica habitualmente se utilizan sondas de baja y media frecuencia (5-10 MHz), según edad y tamaño del paciente. Permite realizar un estudio de anatomía de los riñones y las vías urinarias, así como de la vascularización renal gracias al modo Doppler. Su utilidad radica en que permite detectar posibles malformaciones nefrourológicas, medir el tamaño renal, valorar la capacidad vesical y la morfología de esta, así como detectar alteraciones compatibles con PNA, abscesos o cicatrices. La ecografía tiene múltiples ventajas: no irradia, tiene bajo coste,

está muy accesible, es precisa, es reproducible y presenta alta especificidad a la hora de diagnosticar PNA o cicatrices renales. De hecho, el hallazgo de una ecografía alterada durante una ITU febril es un factor de riesgo independiente de desarrollo de cicatrices renales. En lo referente a su validez diagnóstica, esta varía según los estudios y según la experiencia del ecografista. Comparada con la DMSA, es una prueba muy específica (superior al 95% en algunas series), pero poco sensible (inferior al 50%), por lo que una ecografía informada como normal no descarta afectación parenquimatosa ^{24,52,53}.

- **Resonancia magnética nuclear (RMN).** Diversos estudios han confirmado que la sensibilidad, especificidad y la concordancia inter-observador es comparable o incluso superior a la de la DMSA. Tiene la ventaja de que no emite radiación ionizante y la resolución de imagen es muy alta. Como desventajas destacan su alto coste, el tiempo requerido para la toma de imágenes, la habitual necesidad de utilizar un medio de contraste intravenoso y la no disponibilidad en todos los centros. A pesar de ellos, hay algunos investigadores que han desarrollado protocolos rápidos (unos 13 minutos), con baja o nula sedación y sin contraste, proponiendo la RMN como una opción a considerar en el futuro en el estudio de afectación parenquimatosa aguda o crónica en la ITU febril ⁵⁴.
- **Tomografía Computarizada (TC).** La rapidez de realización de la TC, la mínima sedación requerida, su disponibilidad en casi todos los centros y la alta resolución de sus imágenes la convierten en una gran candidata para el diagnóstico de PNA y cicatrices renales; sin embargo, la alta dosis de radiación que recibe el paciente en cada TC (unos 5-10 mSv, equivalentes a 250-500 radiografías de tórax) no es aceptable como primera aproximación diagnóstica. Actualmente, su uso queda reservado a casos individualizados con dudas diagnósticas o alta sospecha de absceso renal ⁵⁴.

1.10.3. Biomarcadores

Un biomarcador es aquella molécula utilizada como indicador de un estado biológico. El perfil del biomarcador ideal es el de una molécula cuya medición es objetiva, sistemática y precisa, que discrimina niveles normales y patológicos y que es capaz de monitorizar la respuesta a un tratamiento. Sus propiedades deben ser: capacidad para establecer un diagnóstico precoz, cuantificar el riesgo

(gravedad, mortalidad) y monitorizar la evolución de la patología y la respuesta al tratamiento ⁵⁵. Existen biomarcadores predictivos, diagnósticos y pronósticos. Los más utilizados en la ITU pediátrica son los siguientes:

- **Proteína C reactiva (PCR).** Es una proteína pentamérica de forma anular y circulación plasmática. Este péptido, de 226 aminoácidos, se comporta como una proteína de fase aguda, producida en el hígado en respuesta a la inflamación, sobre todo a las citoquinas liberadas por macrófagos (interleukina-6). Sus niveles se elevan drásticamente a las 4-6 horas de la exposición a un desencadenante inflamatorio (infeccioso o no), alcanzando el pico a las 48 horas del estímulo, aproximadamente. Tiene una vida media de unas 19 horas, descendiendo rápidamente sus niveles cuando se resuelve la inflamación. En condiciones normales se detecta en plasma en un rango inferior a 1 mg/l, pero cuando se produce un estímulo, sus niveles pueden elevarse incluso hasta 500 mg/l. En el caso de las infecciones bacterianas, elevan con mayor intensidad sus niveles, teniendo una buena correlación con la gravedad de las mismas (rango 40 – 200 mg/l). Es, por tanto, un biomarcador de inflamación en múltiples patologías, incluida la ITU en edad pediátrica, donde ha sido estudiada en varias investigaciones ^{46,56}. En la revisión sistemática llevada a cabo por Shaik KJ. *et al.* ⁵⁷ para la Biblioteca Cochrane en 2015, revisada en 2020, evalúa la utilidad de tres biomarcadores (PCR, procalcitonina y velocidad de sedimentación glomerular) para diferenciar PNA de cistitis en la ITU en niños. Tras incluir 16 estudios (1895 niños) establecen que el valor de 20 mg/l tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 37%, resultados insuficientes para poder diagnosticar adecuadamente una PNA y evitar una DMSA. Sí parece, según estos resultados, que valores de PCR inferiores a 20 mg/l podrían ayudar a descartar afectación parenquimatosa. En cuanto a la utilidad para predecir cicatrices renales, en el metaanálisis realizado por Shaik N. *et al.* en 2014 ²⁴, encuentran que un resultado de PCR > 40 mg/l presenta un OR de 3 (1,97 – 4,57, p<0,01) de padecerlas, aunque de momento no es suficiente para sustituir a la gammagrafía.
- **Procalcitonina (PCT).** Es un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina. Es producida en condiciones normales y en pequeñas cantidades por las células C medulares de la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón y tracto digestivo. Su liberación durante un proceso infeccioso es inducida directamente a través de toxinas microbianas

o indirectamente a través de factores humorales o por la respuesta del huésped mediada por células. La PCT es prácticamente indetectable en condiciones normales (menos de 0,5 ng/ml), pero sus cifras se incrementan de forma importante y en pocas horas en respuesta a las endotoxinas bacterianas, lo que puede relacionarse con la gravedad de la infección. Las mediciones longitudinales de la PCT en pacientes con bacteriemia han mostrado que sus valores disminuyen en las primeras 48 horas tras la administración de antibióticos. Es, por tanto, un marcador precoz y preciso de infecciones bacterianas. A pesar de ello, su papel en la respuesta inflamatoria y en la cascada de citoquinas sigue sin comprenderse.

Existen diversos estudios acerca de la utilidad de la PCT para el diagnóstico de afectación parenquimatosa aguda y crónica en niños con ITU. En la revisión sistemática de Leroy *et al.*⁵⁸ realizada en 2013 sobre 18 estudios con más de 1000 niños con ITU, un resultado de PCT > 0,5 ng/ml obtuvo una OR de 7,9 para diagnosticar PNA, con una sensibilidad y especificidad de 71% y 72%, respectivamente. Al ser estudiada como variable continua, se obtuvo un área bajo la curva ROC (*Area Under the Receiving Operating Characteristics Curve*, Área bajo la curva de Característica Operativa del Receptor, AUC ROC, en inglés) de 0,82. En otra revisión sistemática de 2020, ese mismo valor de PCT obtiene una sensibilidad y especificidad de 81% y 75%, respectivamente. En cuanto a su utilidad para predecir cicatrices renales, en dicho estudio la OR fue de 3,4, con una AUC ROC de 0,75, superando a otros biomarcadores evaluados. Aunque es un buen marcador para apoyar el diagnóstico y manejo de PNA y su posible evolución a cicatrices renales, no ha demostrado suficiente precisión como para sustituir a la DMSA^{57,59,60}.

- **Leucocitos.** Los leucocitos se elevan habitualmente por la inflamación. En el caso de las infecciones bacterianas, la leucocitosis se suele producir a expensas del aumento de neutrófilos (neutrofilia), ya que son el tipo celular más frecuente en las fases tempranas de la infección e inflamación. Tanto el valor total de los leucocitos como el de PMN ha sido utilizado como biomarcador de ITU. En el estudio de Garin *et al.*⁵⁶, realizado en 185 niños con primera ITU febril, encuentran un aumento significativo del recuento de leucocitos en pacientes con PNA confirmada por DMSA (23890/mm³ vs. 19990/mm³, p<0,01). Establecen que el punto de corte de 10000 leucocitos/mm³ tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 27% para diagnosticar PNA. En otros estudios, un recuento de PMN > 60% parece

asociarse significativamente a un mayor riesgo de cicatrices renales tras una primera ITU febril (OR 1,91). Ni el recuento de leucocitos ni de PMN permiten de forma aislada diagnosticar PNA o predecir cicatrices de forma más precisa que la DMSA ^{24,47}.

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG).** Históricamente, ha sido un parámetro muy utilizado como marcador de infección e inflamación, aunque actualmente está en desuso, ya superado por otros biomarcadores como PCR o PCT. El estudio de Garin *et al.* ⁵⁶ de 2007, establece que una VSG > 10 mm/h tiene una sensibilidad del 100% pero con especificidad del 8%. En la revisión sistemática de Shaik KJ. *et al.* ⁵⁷, establecen que una VSG de 30 mm/h tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 67% para diferenciar PNA de cistitis en niños con ITU. La VSG no ha demostrado utilidad como predictor de cicatrices renales.
- **Interleucinas (IL).** En diversos estudios se ha informado de elevaciones de estas moléculas en plasma y orina en pacientes con ITU, aunque no se ha podido confirmar su utilidad para diferenciar entre cistitis y PNA. Sí se ha observado que niveles elevados de IL-8 en lactantes con ITU estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar cicatrices renales, aunque son resultados pendientes de ser confirmados en estudios futuros ^{61,62}.
- **Otros.** Múltiples moléculas han sido estudiadas tanto en plasma como en orina para intentar diagnosticar PNA o predecir cicatrices renales, sin que ninguna ofrezca ventajas sobre las ya mencionadas. Algunas de estas moléculas son: *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL, en inglés), β 2-microglobulina urinaria, N-acetil- β -D-glucosaminidasa, angiotensinógeno, entre otros ^{63,64}.

Como hemos visto, hasta la fecha ninguno de estos biomarcadores, o la combinación de ellos, permite discriminar de forma fehaciente qué pacientes van a desarrollar cicatrices renales. Por tanto, no nos permiten diferenciar quién se va a beneficiar de un manejo y seguimiento más enérgicos de su ITU ^{18,57}. Por este motivo, se siguen investigando nuevas moléculas que puedan ayudar a discriminar mejor el riesgo de evolución tórpida de estos pacientes.

1.11. Importancia de su detección precoz

El tratamiento precoz de las infecciones urinarias parece reducir el riesgo de progresión a cicatrices renales ⁴³. Es, por tanto, de gran importancia disponer de herramientas que permitan detectar de forma precoz los pacientes que padecen una infección con potencial riesgo de producir dicha patología crónica.

La ITU febril en pediatría es un problema muy prevalente y que puede producir problemas crónicos a largo plazo. Además, implica someter a los pacientes a ingresos hospitalarios y pruebas diagnósticas, algunas de ellas invasivas y costosas, como es la DMSA. Así, poder discriminar a tiempo a aquellos pacientes que van a padecer PNA o desarrollar en un futuro cicatrices renales permitiría focalizar adecuadamente los recursos, permitiendo reservar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos a aquellos pacientes con peor pronóstico.

Diferenciar niños con cistitis febril de aquellos con PNA es útil en muchos sentidos. Los niños con PNA van a requerir pautas de antibioterapia más prolongada. Además, estos pacientes van a tener un seguimiento más agresivo, con más pruebas de imagen y controles en consultas externas. La aparición de biomarcadores fiables de infección permitiría adecuar el manejo de cada paciente, evitando acciones innecesarias ⁵⁷.

Se han realizado numerosos estudios de investigación dirigidos a identificar y evaluar biomarcadores sensibles y específicos que permitan la detección precoz del daño renal producido por las ITU. Algunos de estos marcadores plasmáticos, como la PCR y la PCT, cuentan ya con evidencias que respaldan su utilidad, y su uso está muy extendido en los servicios de pediatría de todo el mundo. A pesar de ello, ninguno de los biomarcadores estudiados tiene la fiabilidad suficiente como para evitar pruebas como la DMSA o el seguimiento posterior de pacientes en consultas externas en espera de ver si desarrollan o no cicatrices^{47,56,57,59}. Teniendo en cuenta la gran variedad de situaciones bajo las que el riñón se puede dañar, puede resultar más apropiado definir un panel de biomarcadores seleccionados.

2. Adrenomedulina

La adrenomedulina (ADM) es un péptido descubierto originalmente en muestras de tejido de biopsia de un feocromocitoma en 1993. Fue aislado monitorizando la elevación de adenosín monofosfato cíclico (cAMP, en inglés) que producía en plaquetas de ratas. En este primer estudio fue purificado y secuenciado y se demostró que tenía efectos

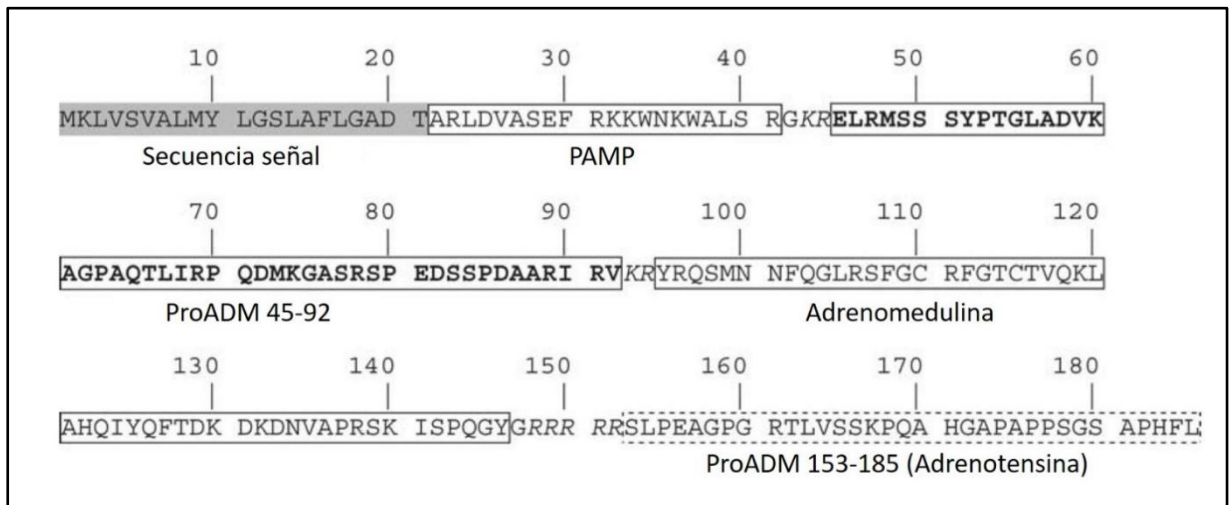
vasodilatadores e hipotensores ⁶⁵. Lo denominaron “adrenomedulina” por haber sido detectado en la médula adrenal.

2.1. Estructura

La ADM humana es un péptido de 52 aminoácidos con estructura en anillo con una unión disulfuro entre los residuos 16 y 21 y con una tirosina aminada en el extremo carboxilo. Tiene ciertas similitudes estructurales con el péptido relacionado con el gen de calcitonina (*gene-related calcitonine peptide*, CGRP, en inglés) y, por tanto, se ha incluido en la familia de péptidos calcitonina/CGRP.

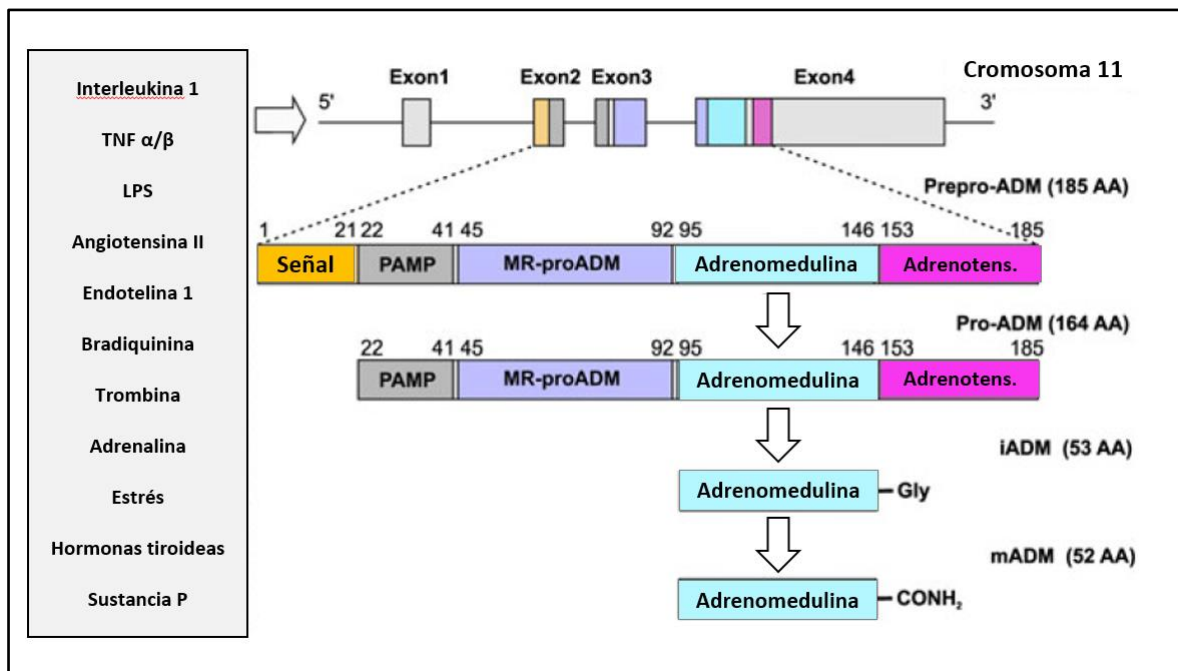
En humanos, está codificada por el *adrenomedullin gene*, situado en el cromosoma 11, que consta de cuatro exones y tres intrones ⁶⁶. Se sintetiza el péptido precursor de 185 aminoácidos denominado pre-proadrenomedulina (cuya secuencia completa de aminoácidos puede observarse en la figura 5) y tras sucesivas escisiones enzimáticas alcanza su forma circulante. En el proceso se producen otros precursores como el *proadrenomedullin N-terminal peptide* (PAMP, en inglés), que consta de 20 aminoácidos y se sitúa en el extremo N-terminal, la proadrenomedulina (*Mid-regional proadrenomedullin*, MR-proADM, en inglés) de 48 aminoácidos, situada en la región media, y la adrenotensina, que consta de 32 aminoácidos. Este proceso de biosíntesis se encuentra resumido en la figura 6. PAMP y ADM tienen un potente efecto hipotensor, aunque por mecanismos diferentes. La adrenotensina tiene efecto vasoconstrictor detectado *in vitro*. La MR-proADM, en cambio, no tiene efecto biológico conocido. El péptido resultante, de 53 aminoácidos, se convierte en la ADM madura por amidación enzimática ⁶⁷⁻⁷⁰.

Figura 5. Secuencia de aminoácidos de la molécula pre-pro-adrenomedulina



Secuencia señal (posición 1-21), PAMP: proadrenomedullin N-terminal peptide (posición 22-41), proADM: proadrenomedulina (posición 45-92), adrenomedulina (posición 95-146), adrenotensina (posición 153-185). Nomenclatura expresada según anexo 1⁸⁷. Modificado de⁷⁰.

Figura 6. Biosíntesis y procesamiento traslacional de la adrenomedulina (ADM)



PAMP: Péptido de Proadrenomedulina N-Terminal, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, Adrenotens.: adrenotensina. Modificado de⁶⁷.

2.2. Expresión génica y factores de expresión

El gen de la ADM se expresa en un gran número de tipos celulares diferentes, en la práctica totalidad de los tejidos, con la posible excepción del tiroides y el timo. Al expresarse de forma más intensa en células endoteliales de los vasos, se le ha considerado un producto de la secreción del endotelio vascular y, por tanto, se cree que las diferencias de niveles entre diferentes tejidos se deben al grado de vascularización de estos ⁶⁸. La síntesis de la ADM se puede estimular por factores como el estrés, la hipoxia o diversas hormonas como la tiroxina, adrenalina, angiotensina II o bradiquinina. También se induce por la acción de endotoxinas (lipopolisacáridos) y por citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral (*Alpha Tumour Necrosis Factor*, TNF- α , en inglés), Interleukina y Lipopolisacaridasa. En cambio, el factor de transformación de crecimiento beta (*Beta Transforming Growth Factor*, TGF- β , en inglés), el interferón gamma, la trombina o la fosfocolina inhiben la síntesis de ADM. Algunos de estos factores de inducción e inhibición de la expresión genética se pueden observar en la figura 6 (recuadro gris, a la izquierda) ⁷¹.

2.3. Receptores

Los estudios en ratas han establecido receptores en casi la totalidad de los órganos del cuerpo, ejerciendo gran variedad de funciones biológicas. El receptor de la ADM es un heterodímero: consta de un receptor semejante al receptor de calcitonina (*calcitonin receptor-like receptor*, CLR, en inglés) y una proteína modificadora de actividad del receptor (*receptor-activity-modifying receptor*, RAMP, en inglés). Los CLR pueden ser receptores de ADM o CGRP en función de la expresión de diferentes subtipos de RAMP (clasificados del 1 al 3), como se puede observar en la tabla 4. En condiciones fisiológicas, la isoforma más abundante es la RAMP2, por lo que la mayoría de las moléculas de CLR se unen a ésta para formar el receptor específico de la ADM ^{72,73}.

Tabla 4. Tipos de receptores CLR

Receptor CLR	Componentes	Especificidad agonista
CGRP	CLR + RAMP1	CGRP > ADM
AM1	CLR + RAMP2	ADM >> CGRP
AM2	CLR + RAMP3	ADM > CGRP

CLR: receptor semejante al receptor de calcitonina, CGRP: péptido relacionado con el gen de calcitonina, RAMP: proteína modificadora de actividad del receptor, ADM: adrenomedulina, AM: receptor de adrenomedulina. Modificado de ⁷¹.

2.4. Transducción de señal

Las cascadas de transducción de señales activadas por la ADM varían de acuerdo al tejido. La vía principal es el sistema adenilato ciclasa. En muchos tipos de células, los receptores de ADM y CGRP están acoplados a proteínas G que activan la enzima adenilato ciclasa e incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico. En células endoteliales y células musculares lisas vasculares, la acumulación de AMP cíclico produce la activación de la proteína cinasa A (PKA, en inglés), la cual incrementa la salida de calcio, lo que trae como consecuencia la relajación de las células vasculares mencionadas ⁷².

2.5. Metabolismo

Se cree que la ADM se degrada inicialmente por metaloproteasas, seguidas por la acción de aminopeptidasas. Se ha sugerido que el pulmón podría ser uno de los lugares principales de aclaramiento de ADM en el ser humano ya que, en algunos estudios, la falta de correlación entre los valores de ADM en orina y los de plasma, sugiere que el riñón no es un lugar prioritario en la eliminación de la molécula ⁶⁸.

2.6. Actividad biológica

La ADM circula en el plasma en el rango picomolar y ha sido detectado también en orina, líquido cefalorraquídeo, sudor, saliva y líquido amniótico ⁶⁸. La semivida plasmática de la ADM humana es de 22 minutos y su volumen de distribución de 880 ml/kg ⁷⁴. Además, se sabe que su proteína de unión es el Factor H del complemento ⁷⁵, lo que podría interferir con su medición. Actúa localmente como hormona autocrina y paracrina y también se encuentra como hormona circulante, libre o unida al Factor H del complemento. Su papel exacto como hormona circulante aún no está bien establecido, pero sí se han descrito algunas funciones a través de diversos estudios científicos:

- 2.6.1. Sistema cardiovascular.** Tiene un conocido efecto vasodilatador que, secundariamente, produce una reducción de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardiaca y estímulo del gasto cardiaco. Los niveles de ADM están elevados en múltiples enfermedades cardiovasculares, como el fallo cardiaco congestivo, el infarto de miocardio, la hipertensión y el shock séptico. La mayoría de los datos indican que esta induce relajación vascular independiente de endotelio, al actuar sobre receptores CGRP1 y elevar los niveles de AMPc en las células del músculo liso vascular. Además de esto, la ADM se une a receptores específicos en células endoteliales y produce vasodilatación dependiente del endotelio a través de óxido nítrico ⁷².
- 2.6.2. Sistema renal.** El gen de la ADM, así como el péptido maduro, están presentes en el glomérulo, túbulos distales y túbulos colectores (segmento medular) del riñón. Así mismo, la expresión de los genes de CLR, RAMP2, y RAMP3, (componentes del receptor de ADM), ha sido observada en la corteza y médula renal. Posee efecto antimitogénico y antiproliferativo en las células mesangiales renales, así como efectos diurético y natriurético mediados por un aumento del filtrado glomerular y una disminución de la reabsorción tubular de sodio a nivel distal, lo que sugiere efectos renovasculares y tubulares directos. Además, sus niveles en orina están disminuidos en patologías como la insuficiencia renal crónica y nefropatía IgA, con un aumento de los niveles plasmáticos, lo que sugiere una cierta excreción renal. En el estudio de Nishitani *et al.* ⁷⁶ realizado con pacientes con cistitis, reportaron elevación de los niveles plasmáticos y urinarios de ADM, comparado con sujetos sanos. En este caso, los niveles urinarios se encontraban proporcionalmente más elevados que los del plasma, sugiriendo que esa elevación urinaria no es por aumento del aclaramiento, sino por producción local aumentada. Además, actúa como factor estimulador paracrino/autocrino en la regulación de la secreción y expresión del gen de la renina, objetivado por un aumento de la liberación de renina tras la administración de ADM en estudios experimentales ^{68,71,72,77}. Un resumen de estos efectos se puede observar en la tabla 5.

Tabla 5. Efectos renales de la ADM

Efectos tubulares	Aumento de la diuresis Aumento de la natriuresis
Efectos vasodilatadores	Aumento de la tasa de filtración glomerular Aumento del flujo sanguíneo renal Dilatación de la arteriola aferente Dilatación de la arteriola eferente
Efectos locales	Inhibe la proliferación del mesangio Inhibe la generación de radicales libres en las células mesangiales Estímulo del ácido hialurónico

Modificado de ⁷².

2.6.3. Inmunidad innata. La ADM se expresa en superficies clave en la respuesta inmunitaria, como la piel, pulmones, intestinos y cavidad oral. La ADM presenta propiedades antimicrobianas en estas superficies y la concentración necesaria para su acción bactericida o bacteriostática es mayor que los niveles habitualmente encontrados en circulación. Esta actividad la realiza abriendo canales hidrofílicos, alterando la permeabilidad de la membrana bacteriana. Su importante elevación en sepsis se cree que puede deberse a su contribución a la respuesta contra la infección bacteriana, aún no bien detallada ^{55,68,71,75,78,79}.

Los efectos biológicos más relevantes descritos hasta la fecha se encuentran resumidos en la tabla 6.

Algunas de las patologías asociadas con elevación plasmática de ADM se resumen en la tabla 7.

Tabla 6. Principales efectos biológicos de la adrenomedulina

SISTEMA / TEJIDO	EFEECTO
Cardiovascular	Vasodilatación Hipotensor Aumento de gasto cardiaco Inhibición de proliferación del músculo liso vascular Maduración vascular y angiogénesis
Renal	Homeostasis de líquidos y electrolitos Diuresis y natriuresis
Reproductivo	Regulación de la liberación de testosterona y la contracción de túbulos seminíferos Erección del pene Estimulación de la secreción de progesterona Promoción de crecimiento endometrial y angiogénesis Aumento de flujo vascular uterino e inhibición de contracciones Regulación de la implantación Papel indeterminado en el parto
Nervioso	Inhibición de la ingesta de agua y avidez por la sal Aumento de la presión arterial central
Musculoesquelético	Estimulación de osteoblastos
Endocrino	Diferenciación de tejido adiposo Regulación de la lipólisis Reducción de la producción de insulina
Hematológico e inmune	Estimulación de IL6 e IL10 Papel en el shock endotóxico

IL: interleucina. Modificado de ⁷¹.

Tabla 7. Patologías asociadas a elevación plasmática de adrenomedulina

Patología cardiovascular	Hipertensión arterial esencial Infarto agudo de miocardio Accidente cerebrovascular Fallo cardiaco congestivo Preeclampsia Shock hemorrágico Hipertensión pulmonar Estenosis mitral
Patología respiratoria	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Asma agudo
Patología endocrina	Diabetes tipo 1 Diabetes insípida Insuficiencia adrenal primaria Tirotoxicosis (enfermedad de Graves) Hiperaldosteronismo primario
Patología renal	Insuficiencia renal crónica Fracaso renal agudo Nefropatía IgA Glomerulonefritis
Otras patologías	Cirrosis hepática Cáncer de pulmón Cáncer gastrointestinal Adenoma secretor de ACTH Enfermedad de Raynaud Sepsis Granulomatosis de Wegener

IgA: inmunoglobulina A, ACTH: hormona adrenocorticotropina. Modificado de ⁶⁸.

2.7. ADM y Factor H. Papel en el sistema del complemento

Los leucocitos y macrófagos parecen ser una fuente importante de la producción de la ADM. Se cree que tiene un papel como molécula reguladora de la inflamación, con capacidad inflamatoria y antiinflamatoria según la patología. Se sabe que sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en algunas enfermedades con inflamación sistémica, como el asma, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide ⁷¹.

La ADM se une con gran afinidad al factor H en el plasma e influye en la regulación del sistema del complemento al favorecer la escisión del C3b por el factor H vía factor I (ver figura 3). De hecho, el mayor estímulo de la ADM tiene lugar en las infecciones, sobre todo en el shock séptico. Algunas investigaciones sugieren que la fase hipotensiva del shock séptico que se sigue de una fase hiperdinámica, puede estar relacionada con el descenso del factor H y la disminución de su respuesta a la ADM circulante ⁷¹.

Pese a estas evidencias, Geven *et al.* ⁶⁹ en 2018 ponen en duda esta relación entre la ADM y el factor H. Según estos autores, la unión observada *in vitro* entre estas moléculas podría deberse, teóricamente, a una unión iónica inespecífica. La interferencia del factor H con la ADM no ha podido demostrarse en otros trabajos más recientes, como el de Weber *et al.* ⁸⁰, donde un exceso de factor H que superaba unas 400000 veces los niveles habituales no influía en la determinación de ADM. Además, los niveles en plasma de factor H *in vivo* son más de 100 veces superiores a los de ADM (una molécula se mueve en el rango nanomolar y la otra en el picomolar). Esto los lleva a la hipótesis de que la administración exógena de factor H no alteraría los niveles endógenos de ADM.

2.8. Utilidad clínica en la infección urinaria en pediatría

Existen muy pocos estudios que valoren la utilidad clínica de la ADM en pacientes pediátricos con ITU.

Dötsch *et al.*, en 1998 ⁸¹, sugirieron que la ADM puede desempeñar un papel en la localización de la infección. Encontraron niveles significativamente elevados de ADM en orina en aquellos pacientes con PNA frente a los que la infección solo afectaba a las vías bajas. También encontraron diferencias con los pacientes sanos, en los que los niveles eran significativamente más bajos. En dicho estudio, emiten la hipótesis de que la secreción de ADM urinaria podría estar estimulada por las LPS bacterianas y citoquinas. Todos estos resultados e hipótesis deben leerse con cuidado, ya que la muestra estaba formada por solo 11 pacientes.

Kalman *et al.*, en 2005, publicaron dos estudios analizando los niveles de ADM en plasma y en orina. En el primero, los niños presentaban cicatrices renales y RVU y se comparaban con controles sanos ⁸². Sus resultados mostraron niveles más altos de ADM en plasma y en orina en los pacientes sanos respecto a los grupos de pacientes con patología. Sólo en el caso de la orina estas diferencias eran significativas. En su segundo estudio, comparan 19 niños con PNA frente a 16 niños sanos ⁸³. En este caso,

al igual que en su estudio anterior, los niveles de ADM en plasma de los pacientes sanos fueron más elevados. Sin embargo, los niveles urinarios fueron más altos en aquellos con PNA. Al ser estudios de casos y controles, no permiten definir de forma adecuada la validez de la prueba diagnóstica. Con estos resultados, los investigadores sugieren que la síntesis y secreción de la ADM plasmática puede estar aumentada por la interacción de las toxinas bacterianas, los leucocitos y las citoquinas en los pacientes con PNA, y el aumento en orina sería un epifenómeno de esta elevación en plasma.

En 2013, Sharifian *et al.* ⁴⁰ detectaron niveles urinarios de ADM significativamente aumentados en pacientes con PNA. Además, estos niveles se reducían tras la instauración del tratamiento antibiótico con buena respuesta clínica. Su hipótesis es que el proceso infeccioso aumenta la eliminación urinaria de la ADM, ya que en otros estudios que conllevan inflamación parenquimatosa no infecciosa (como glomerulonefritis) no detectaron dicha elevación.

3. Proadrenomedulina de región media (MR-proADM)

Debido a su inestabilidad, la medida de la ADM no es adecuada en la evaluación diagnóstica clínica de rutina, ya que se une de forma inmediata a sus receptores durante su acción paracrina/autocrina y tiene un tiempo de semivida de 22 minutos. Además, en su forma circulante, se desconoce en qué cantidad se encuentra unida a su proteína de unión, el factor H del complemento. Para su correcto análisis e interpretación, se han investigado moléculas precursoras que ofrezcan una mayor facilidad de análisis, aunque funcionalmente sean inactivas. Una de ellas es la MR-proADM, que se ha identificado como marcador indirecto estable y fiable de la liberación de ADM. Sus niveles son equivalentes a los de ADM y no tiene función biológica conocida ⁸⁴.

3.1. Molécula

La MR-proADM es el fragmento proteico de los aminoácidos 45-92 del precursor pre-pro-adrenomedulina (ver figura 6), mientras que la ADM es el fragmento 95-146. Durante la modulación post-traslacional, MR-proADM y ADM se secretan en cantidades equimolares, por lo que MR-proADM refleja directamente los niveles de ADM en plasma. Frente a la ADM, desde el punto de vista clínico, tiene las ventajas de poseer una mayor vida media, no tener actividad biológica ni proteína de unión ^{85,86}. Consta de 47

aminoácidos y tiene un peso molecular de 5115 Da, cuya secuencia es la siguiente (expresada según sistema de nomenclatura del anexo 1) ^{70,87}:

ELRMSS SYPTGLADVK AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RV

Se encuentra en plasma a concentraciones en el rango picomolar, su semivida es de varias horas y también se ha aislado en orina ⁸⁴. Sus niveles plasmáticos presentan una distribución normal, sin existir diferencias significativas entre sexos y con una cierta elevación de valores medios según aumenta la edad de los individuos ⁸⁸.

3.2. Utilidad clínica

Sus valores se han hallado aumentados en numerosas y variadas patologías, que incluyen infecciones, procesos neoplásicos, patología inflamatoria o cardiovascular. Se ha utilizado como biomarcador pronóstico en neumonías adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario o fallo cardíaco ⁵⁵. También se ha utilizado para predecir mortalidad en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), reflejando el fallo multiorgánico.

En el estudio realizado por Valenzuela-Sánchez *et al.* ⁵⁵ en 2015, refieren que los valores iniciales de MR-proADM en pacientes que ingresan en UCI con sepsis eran 10 veces superiores a los de pacientes sin sepsis. Encontraron una capacidad diagnóstica muy elevada del marcador, con un AUC de 0,95 y un punto de corte óptimo de 1,43 nmol/l. Angeletti *et al.* ⁸⁹ describen resultados similares al comparar niveles medios de MR-proADM en pacientes con y sin sepsis en UCI (0,62 vs. 3,13 nmol/l, $p < 0,001$). En este caso, el AUC para determinar sepsis fue de 0,97 y el punto de corte 1 nmol/l. Otros estudios han confirmado estos interesantes resultados en pacientes adultos críticos con sospecha de sepsis, encontrando que los niveles de MR-proADM se correlacionan con la gravedad de los pacientes ^{90,91}. En pacientes críticos también se ha observado un aumento de mortalidad en aquellos cuyos niveles de MR-proADM descienden con menor velocidad ⁵⁵.

Existen estudios en los que se ha comparado su capacidad diagnóstica y pronóstica con otros biomarcadores como la PCR o PCT y también su combinación con estos para mejorar su capacidad. En el estudio multicéntrico prospectivo TRIAGE ⁹¹, que reúne datos de 7132 pacientes atendidos en servicios de Urgencias, estudia la utilidad de MR-proADM, copeptina y procalcitonina y los estudia en relación con la mortalidad a 30 días, ingreso en UCI a 30 días y la prioridad del triaje. La combinación de los biomarcadores

mejoraba la estratificación clínica inicial de los pacientes según su riesgo. Además, MR-proADM fue el mejor biomarcador para predecir mortalidad a 30 días. El estudio de Valenzuela *et al.*⁵⁵ también muestra superioridad de la MR-proADM frente a PCT o PCR, para predecir evolución tórpida o mortalidad en pacientes con sepsis ingresados en UCI. Para Andaluz-Ojeda *et al.*⁹², la MR-proADM fue el único biomarcador que se diferenciaba de forma significativa para predecir mortalidad entre pacientes con sepsis.

3.3. Usos en pediatría

En edad pediátrica, el número de investigaciones que analicen la utilidad de la MR-proADM en distintas patologías es más escaso. A pesar de ello, revisando la bibliografía, podemos encontrar que en algunas patologías se han encontrado resultados interesantes:

- 3.3.1. Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC).** Los estudios prospectivos realizados sobre esta patología, aunque encontraron valores de MR-proADM significativamente más elevados en los pacientes con NAC bacteriana o de mayor gravedad, en ninguno de los casos presentó mejor sensibilidad o especificidad que PCR o PCT^{93,94}.
- 3.3.2. Fiebre sin foco.** De forma similar, aunque la MR-proADM parece elevarse significativamente en los pacientes con fiebre sin foco que tenían infección bacteriana, su capacidad diagnóstica fue peor que los biomarcadores utilizados habitualmente en un servicio de Urgencias Pediátricas (PCR y PCT)⁹⁵.
- 3.3.3. Sepsis pediátrica.** Se han realizado varios estudios analizando la capacidad diagnóstica y/o pronóstica de la MR-proADM en la sepsis pediátrica. En el realizado por Solé-Ribalta *et al.*⁹⁶ comparan este biomarcador con PCT. Destacan que los niveles de MR-proADM aumentan significativamente en los pacientes con sepsis grave y presenta un área bajo la curva de 0,73, similar al de PCT (0,75). En 2016, Soares *et al.*⁹⁷ realizaron una revisión resaltando que la MR-proADM se correlaciona con la gravedad de la sepsis y se podría utilizar como un marcador de riesgo, con un mejor valor predictivo positivo para el pronóstico (mortalidad en hospital) que PCR y PCT.
- 3.3.4. Sepsis neonatal.** Uno de los campos de investigación pediátricos donde más estudios se han realizado con la MR-proADM es en la sepsis neonatal. Cao *et al.*⁹⁸ presentaron en 2011 un estudio con 356 neonatos (con y sin

infección bacteriana), comparando varios biomarcadores. En el caso de la MR-proADM, los pacientes con infección grave presentaban niveles significativamente más elevados. Además, la molécula presentaba un AUC de 0,72 para el diagnóstico de infección grave. En el estudio de Elmoutaleb *et al.*⁹⁹, realizado con 80 recién nacidos (50 con sepsis y 30 controles sanos), valoraban la capacidad diagnóstica de MR-proADM, PCR y PCT. Los pacientes con sepsis neonatal presentaban niveles muy elevados en plasma comparados con los controles sanos (4,7 vs. 0,79 nmol/l, respectivamente), reflejando mejor sensibilidad y especificidad que PCT y PCR (AUC de 0,89, 0,80 y 0,64, respectivamente). Además, la MR-proADM se mostró como el único biomarcador con capacidad predictiva de mortalidad. Otros estudios posteriores han confirmado la utilidad de la MR-proADM en la sepsis neonatal^{100,101}, aunque aún no hay establecidos protocolos específicos ni puntos de corte consensuados.

3.3.5. Bronquiolitis aguda. En 2018, Bueno *et al.*¹⁰² presentaron un estudio multicéntrico con una muestra de 33 pacientes menores de 6 meses de edad ingresados por bronquiolitis aguda. En él, los pacientes que precisaron ventilación mecánica o soporte respiratorio mediante presión positiva continua presentaron niveles más altos de MR-proADM en plasma, en comparación con aquellos que sólo precisaron oxigenoterapia de alto flujo o que no precisaron ningún soporte respiratorio.

Otras patologías en las que se ha detectado elevación significativa de MR-proADM en población pediátrica son la **obesidad**¹⁰³ o la **apendicitis aguda**¹⁰⁴.

3.4. Utilidad en infección urinaria

Existen pocos estudios que analicen la utilidad de la MR-proADM en la ITU y, hasta la fecha, no se han publicado estudios que lo hagan en población pediátrica. Los estudios en adultos muestran una buena capacidad predictiva de mortalidad, sepsis o complicaciones que precisaran ingreso hospitalario. Los autores destacan que el uso de este biomarcador en un servicio de urgencias podría ayudar a manejar correctamente a los pacientes con ITU febril, discriminando de forma más precisa a aquellos que pueden ser tratados ambulatoriamente de aquellos que tienen más riesgo de padecer un curso evolutivo más grave^{105,106}. Ninguno de ellos evalúa la capacidad diagnóstica de PNA o su evolución a cicatrices.

3.5. MR-proADM en orina

Hasta la fecha no existen en la literatura valores de normalidad de la MR-proADM en orina. En 2021, finalizada la recogida de muestras del presente estudio, Florin *et al.*⁹⁴ publicaron un artículo en el que analizaban los valores de MR-proADM en orina de 427 niños con NAC, utilizando el mismo método de análisis y calculando el índice MR-proADM/creatinina urinaria para evitar sesgos producidos por la concentración urinaria. En estos pacientes, la mediana de dicho índice fue de 0,87 pmol/mg (intervalo de confianza 0,56-1,4, rango 0,09 – 14), con una correlación positiva y significativa con la gravedad de la enfermedad. En dicho estudio no establecieron valores de normalidad urinarios de esta molécula. El presente estudio, junto con el de Florin *et al.*, suponen los únicos publicados hasta la fecha donde se analiza la MR-proADM en orina. Además, se trata del único estudio que analiza este biomarcador en orina para evaluar su utilidad en la ITU febril en pacientes pediátricos.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La determinación de la MR-proADM en plasma y orina es de utilidad en la infección del tracto urinario febril en pediatría para establecer un diagnóstico precoz de afectación parenquimatosa aguda y para predecir el desarrollo de cicatrices renales.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Estudiar la utilidad de la MR-proADM como biomarcador diagnóstico de afectación parenquimatosa aguda (PNA) y crónica (cicatrices renales) en la infección del tracto urinario febril en población pediátrica, utilizando la DMSA como prueba de referencia.

Objetivos secundarios

- Determinar si los niveles basales de MR-proADM de los pacientes diagnosticados de PNA son diferentes entre los que desarrollaran cicatrices renales y los que no.
- Correlacionar niveles de MR-proADM con el filtrado glomerular estimado y la función tubular.
- Determinar la posible influencia de la combinación con otros biomarcadores (procalcitonina y proteína C reactiva), en la validez diagnóstica de la MR-proADM en la PNA y las cicatrices renales.

-

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio, pacientes y centro hospitalario

Se ha realizado un estudio de cohorte, observacional transversal prospectivo, en pacientes pediátricos con diagnóstico de ITU febril atendidos en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (HUFA), centro hospitalario de nivel 2 de la red sanitaria de la Comunidad de Madrid (España).

Este centro atiende cada año en su servicio de Urgencias Pediátricas aproximadamente unos 21000 pacientes menores de 16 años. Consta de un Servicio de Pediatría con 20 camas y especialistas en Nefrología Pediátrica. Dicho centro cuenta con acreditación para formación especializada en Pediatría y sus Áreas Específicas desde 2008, formando cada año a 3 residentes de dicha especialidad.

El periodo de estudio comprendió desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2018.

2. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro (CEIC) el 18 de julio de 2013 y se hizo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Los tutores legales de todos los pacientes (y los propios pacientes, si tenían más de 12 años) fueron informados de forma oral y por escrito de las características del estudio y completaron los consentimientos informados debidamente (Anexos 2 y 3), firmándose dos copias: una para el paciente o sus cuidadores y otra para el centro.

3. Protocolo de estudio

Todo paciente atendido en el Servicio de Urgencias Pediátricas entre enero de 2015 y diciembre de 2018 con sospecha clínica de ITU febril fue considerado elegible para el estudio.

3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ser menor de 16 años de edad.
- Ser el primer episodio de ITU febril confirmada.
- No padecer enfermedades crónicas.

- Ausencia de anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias (CAKUT).
- Ausencia de infecciones concomitantes.

3.2. Criterios de exclusión

Todos aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión fueron excluidos del estudio.

- **Edad.** Por normativa de la Comunidad Autónoma de Madrid, los Servicios de Pediatría atienden a pacientes hasta los 16 años de edad cumplidos, por encima de esa edad son atendidos por otros servicios de los centros.
- **ITU previas.** Las ITU de repetición son un factor de riesgo independiente de desarrollo de nuevas ITU y de desarrollo de cicatrices renales^{24,25}. Así mismo, en un paciente con ITU previas, los hallazgos de la DMSA pueden ser interpretados erróneamente, al no poder distinguir si el posible defecto de captación es debido a la ITU actual o a las previas. Por este motivo, se excluyeron del estudio a los pacientes con alguna ITU febril previa.
- **Enfermedades crónicas.** El hecho de padecer una enfermedad crónica de cualquier tipo (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, asma, obesidad, cardiopatías, etc.), puede alterar la valoración clínica y analítica del paciente, por lo que se decidió excluirlos para evitar sesgos.
- **CAKUT.** Como se ha explicado en el apartado 1.7, el hecho de padecer una malformación del tracto urinario es un factor de riesgo para padecer ITU y cicatrices renales¹⁹. Para reducir sesgos, todos los pacientes con CAKUT conocida o detectada en cualquier momento del estudio, fueron excluidos.
- **Infecciones concomitantes.** Hasta un 5% de los pacientes con otro foco de fiebre (infección respiratoria de vías altas, infección del tracto digestivo, etc.) pueden presentar una ITU concomitante⁴. El hecho de tener otras infecciones al mismo tiempo puede dificultar la interpretación de los hallazgos clínicos y analíticos, motivo por el que se excluyeron estos pacientes.

3.3. Protocolo de Infección Urinaria del Servicio de Pediatría

En el momento de iniciar el estudio, en el Servicio de Pediatría del HUFA, se seguía el protocolo detallado en el anexo 4, que se elaboró en 2007.

En dicho protocolo, todo paciente con sospecha de ITU febril con menos de 2 años de edad o con signos de ITU complicada (afectación del estado general, signos de bacteriemia o sepsis, intolerancia oral, signos de insuficiencia renal, etc.) era subsidiario de ingreso.

Durante el ingreso, una vez confirmada la ITU mediante urocultivo, a estos pacientes se les realizaba una ecografía nefro-urológica para valorar la morfología del aparato urinario, y una DMSA para valorar afectación parenquimatosa.

A aquellos pacientes que presentaban afectación parenquimatosa se les realizaba, una vez resuelto el episodio agudo, un seguimiento en consultas externas de Nefrología Infantil para determinar si habían desarrollado cicatrices renales mediante una DMSA a los 9-12 meses de la primera.

Aquellos pacientes con cicatrices renales proseguían el seguimiento en consultas externas para valorar posibles secuelas, hasta su paso a consultas de adultos.

3.4. Recogida de datos

A su ingreso en el Servicio de Pediatría se recogieron los siguientes datos:

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de ingreso.
- Datos antropométricos: peso (kg), talla (cm).
- Antecedentes personales.
- Antecedentes familiares.
- Fecha de inicio de fiebre.
- Temperatura máxima de la fiebre (°C).
- Toma de constantes: Tensión arterial (mmHg).
- Duración de la fiebre una vez iniciado el tratamiento (horas).
- Tratamiento antibiótico inicial y al alta.
- Duración total del tratamiento.
- Fecha de alta.

3.5. Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias, cuyos resultados se recogieron en el estudio:

- Muestra de sangre. Determinaciones:
 - Hemograma: recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos (x/mm^3).
 - Bioquímica: creatinina (mg/dl), sodio, potasio, cloro (mmol/l).
 - Biomarcadores: proteína C reactiva (mg/dl), procalcitonina (ng/ml), MR-proADM (nmol/l).
- Muestra de orina. Determinaciones:
 - Tira de orina: nitritos (resultado cualitativo), proteinuria, leucocituria y hematuria (resultados semicuantitativos).
 - Bioquímica: creatinina (mg/dl), sodio, potasio, cloro (mmol/l).
 - Biomarcadores: MR-proADM (nmol/l).
- Microbiología:
 - Hemocultivo.
 - Urocultivo (anotando método de recogida).
- Pruebas de imagen:
 - Ecografía nefro-urológica.
 - DMSA.

Todos estos datos se recogían en una hoja específica diseñada para tal fin, que posteriormente se transcribía a una base de datos informatizada. La hoja de recogida de datos está adjunta en el anexo 5. En los siguientes apartados se detallan las diferentes pruebas complementarias realizadas.

4. Determinaciones y análisis. Descripción de la técnica

Los métodos de análisis de las diferentes determinaciones establecidos por las Unidades de Análisis Clínicos y Microbiología del centro fueron los siguientes:

- 4.1. Hemograma:** las muestras de sangre total (al menos 3 ml) se recogieron en tubo con ácido etilen-diamino-tetracético dipotásico (EDTA K) y se analizaron en analizador ADVIA® 2120 (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany).
- 4.2. Bioquímica plasmática (incluidos los biomarcadores PCR y PCT):** se recogieron las muestras de sangre (al menos 3 ml) en tubos secos con gel y, tras la retracción del coágulo, se centrifugaron durante 5 minutos a 3500

revoluciones por minuto (rpm) y el suero obtenido se analizó en analizador ADVIA ® Chemistry XPT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). Una alícuota del suero (al menos 0,15 ml) se extrae para analizar el valor de PCT en analizador VIDAS 3 ® (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). El análisis de MR-proADM en plasma se detalla en el apartado 5.

4.3. Tira de orina: las muestras de orina (al menos 11 ml) se recogieron en tubos de orina y se analizaron sin centrifugar mediante tiras de orina AUTION Sticks ® (ARKRAY Europe, Amstelveen, The Netherlands). Los resultados se interpretaron según ficha técnica (figura 7):

Figura 7. Interpretación de la tira de orina según ficha técnica de AUTION Sticks ® (ARKRAY Europe, Amstelveen, The Netherlands)

Elemento	Duración (Seg.)	Interpretación							
Glucosa	60	Símbolo cualitativo	normal	±	1+	2+	3+	4+	
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		50	100	200	500	1000	
Proteína	60	Símbolo cualitativo	neg.	±	1+	2+	3+	4+	
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		15	30	100	300	1000	
Bilirrubina	60	Símbolo cualitativo	neg.	1+	2+	3+	4+		
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		0.5	2	6	OVER		
Urobilinógeno	60	Símbolo cualitativo	normal	1+	2+	3+	4+		
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		2	4	8	OVER		
Creatinina	60	Valor semicuantitativo (mg/dL)	10	50	100	200	300		
pH	60	Valor de medición	5	6	7	8	9		
Gravedad específica	60	Valor de medición	1,000	1,005	1,010	1,015	1,020	1,025	1,030
Sangre	60	Símbolo cualitativo	neg.	(Hemólisis)±	1+	2+	3+	(Sin Hemólisis) 1+	2+
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		0,03	0,06	0,2	1,0		
		(Eri/µL)		10	20	60	300		
Sangre [5EB]	60	Símbolo cualitativo	neg.	(Hemólisis)+1	+2	+3	(Sin Hemólisis) +1	+2	+3
		Valor semicuantitativo (mg/dL)		0,06	0,2	1,0			
		(Eri/µL)		20	60	300			
Cetonas	60	Símbolo cualitativo	neg.	±	1+	2+	3+	4+	
		Valor semicuantitativo (mg/dL)			15	40	80	150	
Nitrito	60	Símbolo cualitativo	neg.	1+	2+				
Leucocitos	90	Valor semicuantitativo (Leu/µL)	neg.	25	75	250	500		

4.4. Bioquímica urinaria y sedimento: las muestras de orina (al menos 11 ml) se recogieron en tubos de orina y se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm. El sobrenadante se utilizó para analizar la bioquímica urinaria con el analizador ADVIA ® Chemistry XPT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). El sedimento restante se analizó mediante analizador SEDIMAX ® (A. Menarini Diagnostics, Florence, Italy). El análisis de MR-proADM en orina se detalla en el apartado 5.

4.5. Hemocultivo: las muestras de sangre se enviaron al laboratorio en frascos específicos VIRTUO Bact-alert (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) con una cantidad mínima de 1-2 ml. Se procesaron inmediatamente o se mantuvieron a 35-37°C hasta su procesamiento. El procesamiento se realizó en el sistema automatizado de la casa comercial, que monitoriza la producción de CO₂ en los medios de cultivo. Los frascos detectados como positivos se extrajeron para tinción de Gram y posteriormente para subcultivos y antibiogramas según resultado de la tinción. La identificación de microorganismos se realizó de forma adyuvante mediante espectrómetro de masas MALDI Biotyper ® (Bruker Daltonics Inc., Billerica, MA) y mediante medio convencional con Microscan WalkAway ® (Beckam Coulter Inc., Brea, CA, USA).

4.6. Urocultivo: las muestras de orina se enviaron al laboratorio en contenedor estéril. Se sembraron con asa calibrada de 10 µL inmediatamente a su recepción o tras refrigeración a 4°C un máximo de 24 horas. Los medios de cultivo empleados fueron:

- Agar CLED (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) para muestras de orina espontánea o a través de catéter en niños mayores de 2 años.
- Chromogen MPO (Biomedics, Tres Cantos, Madrid) para orinas en niños menores de 2 años
- Tioglicolato, Agar-sangre, Agar-chocolate (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) para orinas recogidas por punción suprapúbica.

Una vez sembradas, las placas se incubaron durante 18-24 horas y se procedió a su lectura. En dicha lectura se realizó el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro y el procedimiento de identificación de los microorganismos patógenos y pruebas de sensibilidad a antibióticos. Los puntos de corte para la positividad del urocultivo en función del método de obtención de la orina se detallan en la tabla 3.

Los valores de normalidad del hemograma, bioquímica plasmática, biomarcadores plasmáticos (excepto MR-proADM) y bioquímica urinaria se detallan en el Anexo 6.

5. MR-proADM

Se recogieron muestras de MR-proADM en plasma y orina mediante el siguiente método:

- Muestras de plasma: la muestra de sangre se recogió en tubo de plasma con EDTA K. Una vez se recibió en el laboratorio, se dejó reposar unos 30 min y seguidamente se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. Se extrajo el plasma y se hicieron alícuotas de 0.5-1 ml. Una vez etiquetadas, las muestras se almacenaron a -80°C en el biobanco del centro.
- Muestra de orina: Se recogió en un tubo de orina. El procedimiento seguido fue el mismo que las muestras de plasma.

En la última fase de la investigación, una vez aceptados todos los pacientes de recogida de individuos, se procedió al análisis de todas las muestras almacenadas de MR-proADM. De esta forma, se pudieron analizar de forma más coste-efectiva todas las muestras. La MR-proADM es estable en plasma a temperatura ambiente al menos durante 72h, a 4°C al menos 14 días, y a -20°C al menos 12 meses. Por tanto, los resultados de la MR-proADM no influyeron en la toma de decisiones del manejo cada paciente, ni en el momento de la infección aguda ni durante el seguimiento.

5.1. Determinación

La determinación de MR-proADM se realizó en plasma EDTA mediante inmunoensayo de fluorescencia tipo sándwich mediante analizador B.R.A.H.M.S MR-proADM KRYPTOR analyzer® (Thermo Fisher Scientific-B.R.A.H.M.S GmbH, Hennigsdorf, Germany), que utiliza anticuerpos policlonales (anti-MR-proADM obtenidos de ovejas). Posee un intervalo de detección directa de 0,05-10 nmol/l. La sensibilidad de la prueba funcional ha sido evaluada como 0,25 nmol/l ⁸⁸.

5.2. Valores de normalidad

5.2.1. MR-proADM plasmática

Actualmente no existen valores de normalidad de MR-proADM plasmática establecidos en población pediátrica, sólo en sangre de cordón ¹⁰⁷ y en recién nacidos ¹⁰⁸. Estos valores se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Valores de MR-proADM en sangre venosa de recién nacidos, según edad gestacional

	Edad gestacional (semanas)		
	24-31	32-36	37-41
Nacimiento	1,4 (0,9-2,2)	1,1 (0,8-1,8)	1,0 (1,0-1,4)
2-3 días	1,4 (0,9-2,3)	0,9 (0,4-1,4)	0,9 (0,7-1,0)

Los valores se expresan como mediana (p10-p90) en nmol/l. Los resultados incluyen pacientes con patología perinatal. Modificado de ¹⁰⁸.

En nuestro estudio, se decidió utilizar como punto de corte de normalidad para MR-proADM plasmática el valor de 0,55 nmol/l como p97,5 de la normalidad, indicado en el estudio utilizado en la ficha técnica de la casa comercial ⁸⁸.

5.2.2. MR-proADM urinaria

El ensayo no está validado para muestras de orina por el fabricante, pese a ello, tras observar que hay otros estudios que sí han estudiado la ADM en orina y su relación con la ITU en niños ^{82,83}, decidimos analizar también la MR-proADM en orina con las mismas condiciones que las de plasma.

6. Función renal

Un resultado aislado de una sustancia en orina no es valorable por sí mismo, ya que se encuentra sujeto a posibles alteraciones que la concentración urinaria puede producir.

Por ello, se calculó el **filtrado glomerular estimado (FGE)** de los pacientes del estudio mediante la fórmula de Schwartz *et al.*¹⁰⁹ de 2009:

$$FGE = \frac{K \times talla (cm)}{CrP}$$

K = 0,413, CrP: creatinina en plasma en mg/dl.

El FGE se clasificó como normal o patológico según guías KDIGO 2012 en pacientes mayores de 2 años ¹¹⁰ y según estudio de Schwartz *et al.* ¹¹¹, de 2007 en menores de 2 años.

Se valoró también la función tubular mediante la medición de iones y creatinina urinarios. No existen valores de normalidad absolutos en los iones o creatinina urinarios, ya que dependen de la concentración urinaria, aunque sí son útiles para el cálculo de diferentes índices urinarios o de la excreción fraccional de sodio (EFNa). Esta EFNa refleja la capacidad de reabsorción tubular de sodio respecto al sodio filtrado en el glomérulo. En condiciones normales, se reabsorbe más de 99% del sodio filtrado, quedando menos de un 1% en orina. Valores de EfNa > 1% reflejan una alteración tubular. Se calcula del siguiente modo:

$$EFNa = \frac{NaU}{CrU} \times \frac{CrP}{NaP}$$

NaU: sodio urinario, NaP: sodio plasmático, CrU: creatinina urinaria,

CrP: creatinina plasmática,

En cuanto a la MR-proADM urinaria, se procedió a establecer diferentes **índices urinarios** para su correcto análisis:

- Índice MR-proADM urinaria / MR-proADM plasmática (nmol/nmol): MR-proADM O/P.
- Índice MR-proADM urinaria / creatinina urinaria (pmol/mg): MR-proADM O/CrO
- Excreción fraccional de MR-proADM (EFproADM) (%), que se calculó del mismo modo que la EFNa pero sustituyendo el sodio por MR-proADM:

$$EF_{proADM} = \frac{MR_{proADMU}}{CrU} \times \frac{CrP}{MR_{proADM P}}$$

MR_{proADMU}: MR-proADM urinaria, MR_{proADM P}: MR-proADM plasmática, CrU: creatinina urinaria, CrP: creatinina plasmática.

7. Pruebas de imagen

A todos los pacientes del estudio se les realizaron las siguientes pruebas de imagen:

7.1. Ecografía nefro-urológica. Se realizaron por radiólogos especialistas con experiencia en ecografía infantil. Dicha ecografía se realizó con equipos Philips iU22 (Philips, Milpitas, CA, USA) y Canon Aplio 500 (Canon Medical Systems, Inc. CA, USA) utilizando transductores *convex* con frecuencias entre 4 y 8 MHz. En dichas ecografías, se procedió a informar sobre la localización de los riñones (ortotópica o ectópica), el número de estos (monorreno, duplicidades renales), así como la longitud y/o volumen de los mismos ajustada a talla y edad del paciente según nomograma ¹¹².

En cuanto a la estructura interna de los riñones, se informó sobre la ecogenicidad del córtex, en relación con hígado y bazo, también de la correcta diferenciación córtico-medular y de la posible detección de estructuras de diferente ecogenicidad. Se detalló información sobre el sistema colector renal (cálices, pelvis, infundíbulo) y sus posibles alteraciones, así como del trayecto visible de los uréteres y de la vejiga. En dicho órgano, se informó sobre posibles hallazgos intravesicales y se midió el grosor de la pared. Se consideraron normales uréteres con diámetro <3mm y una pared vesical con grosor <5mm. Se utilizó la función *Colour-Doppler* o *Power-Doppler* de los equipos para valorar la vascularización adecuada del parénquima renal y arterias renales. Una PNA se informó como una lesión intraparenquimatosa renal con ecogenicidad diferenciada y aumento de flujo vascular. Una cicatriz renal se informó como una alteración del contorno renal o lesión intraparenquimatosa con ausencia de flujo vascular. El estudio ecográfico se realizó durante el ingreso hospitalario, en los primeros 5 días desde el diagnóstico de sospecha de ITU.

7.2. DMSA. Las gammagrafías se realizaron según el protocolo del centro (ver anexo 4). Se inyectaron 2-4 mCi (0,04-0,05 mCi/kg equivalentes a 1,5-1,9

MBq/kg), según edad y peso, de RENOCIS® (DMSA-ácido dimercaptosuccínico) marcado con Tecnecio^{99m} por vía intravenosa. Se obtuvieron imágenes estáticas planares en proyección posterior y oblicuas posteriores, al menos 2 horas después de la inyección del radiotrazador, mediante una gammacámara modelo SKYLIGHT (Philips, Milpitas, CA, USA) usando un colimador de baja energía y alta resolución. El equipo del centro especializado en Medicina Nuclear examinaba las imágenes para emitir el informe correspondiente. El estudio inicial se realizó siempre durante el ingreso hospitalario. La PNA fue definida como la presencia de áreas (única o múltiple) focales o difusas de hipocaptación del radio-trazador, sin evidencia de pérdida cortical o pérdida de volumen, en el momento de la infección aguda. Si el estudio DMSA inicial fue patológico, se realizó, derivado desde consultas externas de Nefrología Pediátrica, otro estudio de seguimiento DMSA a los 9-12 meses para evaluar la presencia de cicatrices renales. Esta segunda DMSA se realizó e informó por el mismo equipo que la inicial. La cicatriz renal fue definida con las mismas características que la PNA. El diagnóstico de cicatriz se confirmó únicamente en niños a los que se realizó la DMSA de seguimiento.

8. Manejo durante el ingreso

Tras la recogida de datos y muestras, se procedió, según protocolo del anexo 4, a iniciar antibioterapia empírica en espera del resultado del urocultivo. La selección de antibióticos de dicho protocolo se realizó en función de las sensibilidades de los patógenos informadas por la Unidad de Microbiología (tabla 9):

Tabla 9. Sensibilidad y resistencia de diferentes patógenos a los antibióticos más utilizados, según informe del Servicio de Microbiología del HUFA (2013-2017)

Micro-organismo	Penicilinas		Cef. 1 ^a G	Cef. 2 ^a G	Cef. 3 ^a G	AGL	Otros	
	AM	A-C	CFZ	CFT	Cefuro.	Cefota.	Genta.	Fosfom.
<i>E. coli</i>	41 / 58	82 / 5	90 / 7	56 / 21	96 / 4	96 / 3	93 / 6	99 / 1
<i>P. mirabilis</i>	5 / 24	98 / 2	92 / 4	91 / 6	98 / <1	100	91 / 8	84 / 16
<i>K.pneumoniae</i>	100	94 / 4	96 / 4	80 / 10	94 / 6	98 / 2	98 / 2	82 / 18

Datos expresados en % (sensibilidad / resistencia). G: generación, AGL.:aminoglucósido, AM: amoxicilina, A-C: amoxicilina-clavulánico, Cef.: cefalosporina, CFZ: cefazolina, CFT: cefalotina, Cefuro.: cefuroxima, Cefota: cefotaxima, Genta: gentamicina, fosfomic.: fosfomicina.

Tras la confirmación de la ITU febril mediante urocultivo se realizó ecografía nefrourológica y DMSA en fase aguda para objetivar afectación parenquimatosa renal y posibles malformaciones del tracto urinario.

Una vez aislado el patógeno causante de la ITU, se ajustó antibioterapia a la sensibilidad mostrada en el antibiograma del urocultivo.

Ningún paciente sufrió complicaciones durante su ingreso en hospitalización. Se procedió al alta hospitalaria cuando se mantenían al menos 24 horas afebriles y sin síntomas, según protocolo.

9. Seguimiento en consultas externas

A todos los pacientes del estudio se les realizó un seguimiento en consultas externas. Dado que la ausencia de afectación parenquimatosa aguda permite asumir la normalidad de la DMSA en fase crónica ⁷, únicamente a los pacientes que habían sido diagnosticados de PNA se les realizó una DMSA en fase de seguimiento para detectar cicatrices renales. Esta segunda DMSA se realizó pasados al menos 9 meses de la infección aguda. Los pacientes que presentaron nuevas ITU antes de realizarse la segunda gammagrafía fueron excluidos del estudio.

Aquellos pacientes con DMSA en fase aguda normal y que no presentaron nuevas ITU o alteraciones renales tras un año de seguimiento, fueron dados de alta.

Los pacientes diagnosticados de PNA en la DMSA realizada durante el ingreso se les realizó la segunda DMSA a los 9-12 meses del episodio inicial. De estos, los que tuvieron una DMSA en fase de seguimiento normal (es decir, no desarrollaron cicatrices tras una PNA) fueron dados de alta si no presentaron nuevas ITU o alteraciones renales durante un año. Aquellos a los que se les detectaron cicatrices renales fueron seguidos en consultas externas hasta su paso a adultos, para detectar posibles alteraciones renales, como pérdida de filtrado glomerular, hipertensión, proteinuria, etc.

10. Análisis estadístico

El análisis de los datos ha sido realizado utilizando los paquetes estadísticos SPSS Statistics 17 (SPSS Inc., Chicago, EEUU) y STATA 14 (StataCorp LLC, Texas, EEUU)

Los valores cuantitativos se han presentado como mediana y rango intercuartílico (IQR, p25-p75). Los datos cualitativos se han expresado como valores absolutos y porcentajes.

Para comparar ambos grupos, con y sin pielonefritis aguda, se ha realizado análisis univariante: Test de Chi cuadrado o test de Fisher en el caso de las variables cualitativas y no paramétricas, y test de U Mann-Whitney en el caso de los datos cuantitativos.

Para evaluar la capacidad predictiva de los parámetros bioquímicos, se estimó el área bajo la curva ROC (*Area Under the Receiving Operating Characteristics Curve*, Área bajo la curva Característica Operativa del Receptor, AUC ROC, en inglés). En general, un área de 0,5 sugiere ausencia de discriminación, de 0,7 a 0,8 se considera aceptable, de 0,8 a 0,9 se considera buena y más de 0,9, excelente. Además, se calculó el intervalo de confianza binomial del 95%.

Los índices de validez de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) se estimaron con el intervalo de confianza del 95% para los valores de corte.

Los mismos métodos se utilizaron para analizar la capacidad pronóstica de cicatrices renales de los parámetros bioquímicos.

Para estudiar la asociación lineal entre los parámetros cuantitativos se calculó el coeficiente de correlación rho de Spearman.

Los valores de $p < 0,05$ se han considerado como estadísticamente significativos.

El análisis estadístico del estudio ha sido realizado con la supervisión del equipo de la Unidad de Investigación Clínica del centro.

IV. RESULTADOS

1. Población a estudio

Durante el periodo de estudio, de 48 meses de duración, un total de 85539 pacientes pediátricos fueron atendidos en el servicio de Urgencias del centro. De estos, en 691 casos el diagnóstico inicial fue de sospecha de ITU, de los cuales en 246 se diagnosticó de ITU febril o PNA. 152 de estos pacientes con ITU febril o PNA precisaron ingreso hospitalario siguiendo el protocolo del centro (ver anexo 4). En 67 casos se consiguió el consentimiento informado del paciente o sus tutores legales. El resto de pacientes no fueron incluidos por diversos motivos: no cumplir criterios de inclusión, rechazo del paciente o tutores legales, razones logísticas del Servicio de Pediatría, etc.

De los incluidos, 3 pacientes fueron excluidos a posteriori por hallarse patología renal que pudiera favorecer ITU, en todos los casos por presencia de RVU detectado durante el ingreso o seguimiento. En 2 de los pacientes no se obtuvieron muestras de MR-proADM por dificultades con el etiquetado de las mismas. Finalmente, el número de pacientes incluidos fue de 62. En la figura 8 se puede observar el diagrama de flujo de la inclusión de pacientes.

Durante el seguimiento, en 4 pacientes diagnosticados de PNA no se consiguió realizar la DMSA de control por pérdida o rechazo de los tutores legales. En estos casos sí se dispone de datos del resto de parámetros recogidos en el estudio.

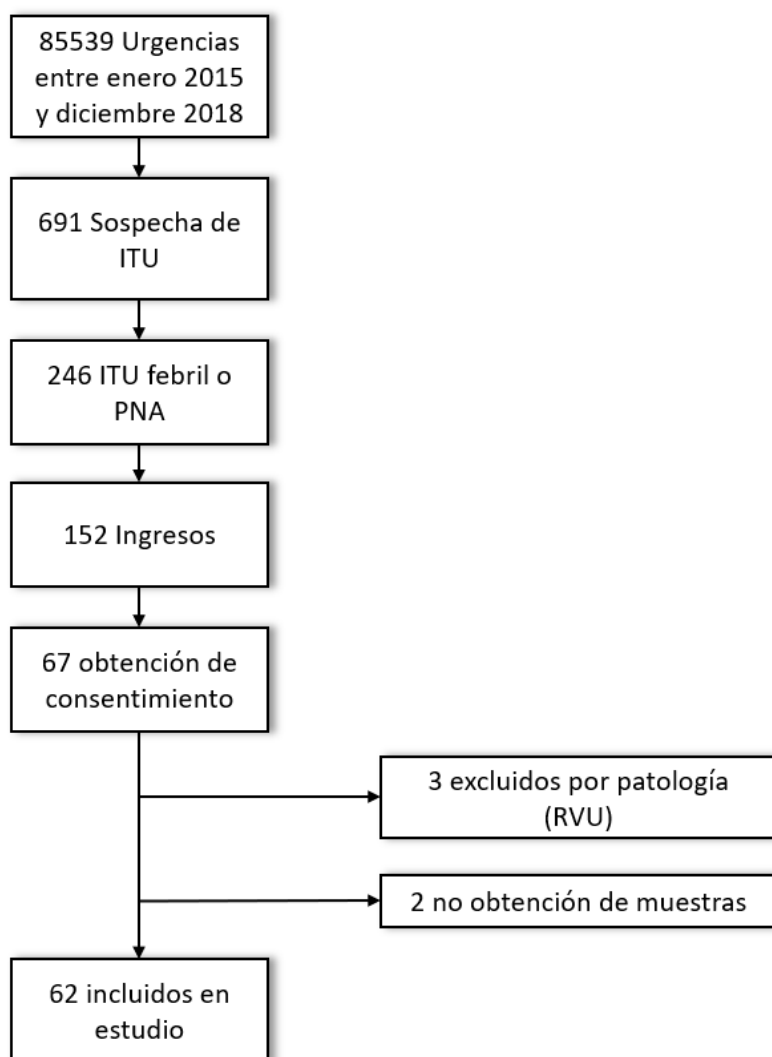
2. Descriptivo

Se recogieron muestras de 62 pacientes, 34 de ellos mujeres (54,8%) y 28 hombres (45,8%), con una media de edad de 11,6 meses, pero con una mediana de 7 meses (rango de 0 a 80 meses), teniendo 34 de ellos (54,8%) más de 6 meses. El peso y la talla fueron acordes a las edades de los pacientes, con una mediana de 7,7 kg y 67 cm, respectivamente. El tiempo de evolución de la fiebre previo a su atención en Urgencias fue de 42 horas (rango de 24 a 90), y la estancia hospitalaria media fue de 4 días.

De los métodos de recogida de la orina, en 53 casos (85,5%) se recogió mediante sondaje vesical, en 7 (11,3%) mediante chorro medio y sólo en 2 (3,2%) mediante punción suprapúbica.

En cuanto a la etiología de las ITU febriles, 57 de ellas (91,7%) se produjeron por *E.coli*, 3 (4,8%) por *Klebsiella spp.* y 1 (1,6%) por *Proteus mirabilis* y *Enterobacter*.

Figura 8. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes



Los resultados de las pruebas de imagen realizadas fueron los siguientes: en 18 de los pacientes (29%) la ecografía presentó alteraciones morfológicas sugestivas de afectación parenquimatosa. Al realizar DMSA, se diagnosticó de PNA a 35 pacientes (56,4%). De estos pacientes, en la segunda DMSA realizada durante seguimiento ambulatorio, se detectaron cicatrices renales en 7 casos (11,3% del total, 20% de los diagnosticados de PNA). Debido a que una gammagrafía normal en fase aguda descarta la posibilidad de desarrollar cicatrices renales⁷, sólo se realizó la DMSA en el seguimiento a aquellos pacientes en los que se demostró afectación parenquimatosa en fase aguda y, por tanto, se consideró a efectos estadísticos como una DMSA en fase de seguimiento con resultado normal, de haberse realizado.

En la Tabla 10 se puede ver un resumen de estos y otros parámetros del descriptivo de la muestra.

Tabla 10. Datos del descriptivo de la muestra

Edad (meses)	6,9 (2,5 – 11,3)
Edad >6 meses	34 (54,8)
Mujeres. n^o	34 (54,8)
Peso (kg)	7,7 (5,7 – 9,8)
Talla (cm)	67,7 (59,2 – 75)
T^a máx (°C)	39,1 (38,5 – 39,7)
Horas de fiebre	42 (24 - 90)
Estancia (días)	4 (3 - 5)
Ecografía alterada	18 (29)
PNA	35 (56,4)
Cicatrices renales	7 (11,3)

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). PNA: pielonefritis aguda.

En la tabla 11 se resumen los datos de los principales parámetros de laboratorio analizados, tanto en plasma como en orina, así como los diferentes biomarcadores y los índices urinarios establecidos.

Tabla 11. Resultados de los parámetros analizados en orina y plasma de la muestra

Orina	Leucocituria alterada (≥ 75 /ml)	56 (90,3)
	Proteinuria alterada (≥ 30 mg/dl)	29 (46,8)
	Hematuria alterada (≥ 20 /ml)	32 (51,6)
	Nitritos (resultado positivo)	21 (33,9)
	Sodio (nmol/l)	20 (8,3 – 64,8)
	Potasio (nmol/l)	23,1 (13,9 – 36,4)
	Creatinina (mg/dl)	15 (10,3 – 32,8)
	FGE (ml/min/1,73m ²)	75,7 (57,8 – 89,7)
	FGE alterado*	28 (47,5)
	EFNa alterada (>1%)	9 (15,8)
Plasma	Sodio (nmol/l)	136 (135 - 138)
	Potasio (nmol/l)	4,4 (4,1 – 4,8)
	Creatinina (mg/dl)	0,37 (0,32 – 0,45)
	Leucocitos ($\times 10^3$ /ml)	17,2 (12,3 – 19,9)
Biomarcadores	PCR (mg/l)	72,8 (23,4 – 104,9)
	PCT (ng/ml)	0,37 (0,15 – 2,09)
	MR-proADM plasmática (nmol/l)	0,62 (0,47 – 0,74)
	MR-proADM >0,55 nmol/l en plasma	34 (54,8)
	MR-proADM urinaria (nmol/l)	0,36 (0,17 – 0,74)
	MR-proADM O/CrO	0,37 (0,19 – 0,53)
	EF MR-proADM (%)	1,85 (0,73 – 2,73)
	MR-proADM O/P	0,53 (0,23 – 1,06)

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). FGE: filtrado glomerular estimado, EFNa: Excreción fraccional de sodio, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, MR-proADM O/CrO: índice MR-proADM urinaria/creatinina urinaria, EF MR-proADM: excreción fraccional de MR-proADM, MR-proADM O/P: índice MR-proADM urinaria/plasmática. *El FGE se establece como alterado o no según edad ^{110,111}.

3. Resultados asociados al objetivo primario

3.1. Fase aguda

Treinta y cinco pacientes (56,4%) presentaron afectación parenquimatosa en la DMSA realizada durante el ingreso, diagnosticándose de PNA. En el caso de las ecografías realizadas en el ingreso, en 18 de los pacientes (29%) se informaron alteraciones ecográficas. Todos ellos presentaron afectación parenquimatosa en la DMSA, aunque suponen solo un 51,4% de los diagnosticados de PNA; es decir, 17 pacientes (49,6%) tuvieron DMSA patológico pese a tener ecografía normal.

Los pacientes diagnosticados de PNA presentaron una mediana de edad significativamente mayor que los que tuvieron DMSA normal (4 vs. 9,1 meses, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas al dividir por sexos, la temperatura máxima registrada o los días de estancia hospitalaria. Aunque los pacientes con PNA llevaban más tiempo de evolución de la fiebre que aquellos con DMSA normal, las diferencias no alcanzaron significación estadística (48 vs. 24 horas, $p = 0,06$). En la tabla 12 se pueden ver los resultados de los principales parámetros recogidos tanto en plasma como en orina, así como las características descriptivas, divididos según resultado de la DMSA.

Tabla 12. Características de la muestra según resultado de la DMSA en fase aguda

CARACTERÍSTICAS	DMSA FASE AGUDA		
	Normal (n=27)	PNA (n=35)	Valor de p
Mediana edad (meses)	4 (1,3 – 9,8)	9,1 (4,6 – 16,7)	<0,01
Edad >6 meses	10 (40)	24 (68,6)	<0,05
Mujeres. nº	12 (48)	22 (62,9)	0,3
Tª máx (°C)	39 (38,3 – 39,8)	39,1 (38,5 – 39,8)	0,6
Horas de fiebre	24 (12 - 48)	48 (24 - 96)	0,06
Estancia (días)	3 (3 - 4)	4 (3 - 5)	0,2
Ecografía alterada	0 (0)	18 (51,4)	<0,001
Orina			
Leucocituria (≥ 75 /ml)	22 (88)	32 (94,1)	0,6
Proteinuria (≥ 30 mg/dl)	10 (40)	19 (55,9)	0,2
Hematuria (≥ 20 /ml)	8 (32)	23 (67,6)	<0,01
Nitritos	4 (16)	16 (47,1)	<0,05
Sodio (nmol/l)	9,5 (5 - 30,8)	25 (17 – 81,5)	<0,05
Potasio (nmol/l)	14,3 (11,7 - 29)	31,4 (20,1 – 37,6)	<0,05
Creatinina (mg/dl)	13 (5 - 25,9)	18,5 (13 – 41,3)	<0,05
FGE (ml/min/1,73m ²)	80,4 (55,7 - 89,6)	71,6 (58,5 – 89,5)	0,7
FGE alterado*	9 (36)	19 (57,6)	0,1
EFNa alterada	2 (8,7)	7 (21,2)	0,3
Plasma			
Sodio (nmol/l)	137 (135,3 - 138)	136 (134 - 138)	0,3
Potasio (nmol/l)	4,5 (4,1 - 4,8)	4,3 (4 – 4,8)	0,3
Creatinina (mg/dl)	0,4 (0,3 - 0,4)	0,4 (0,33 – 0,49)	0,08
Leucocitos ($\times 10^3$ /ml)	12,8 (8,1 - 19)	19,1 (14,8 – 21,7)	<0,01

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). FGE: filtrado glomerular estimado, EFNa: Excreción fraccional de sodio, *El FGE se establece como alterado o no según edad ^{110,111}.

Los resultados de los biomarcadores analizados, así como los distintos índices urinarios de la MR-proADM en función de los resultados de la DMSA se encuentran representados en la tabla 13.

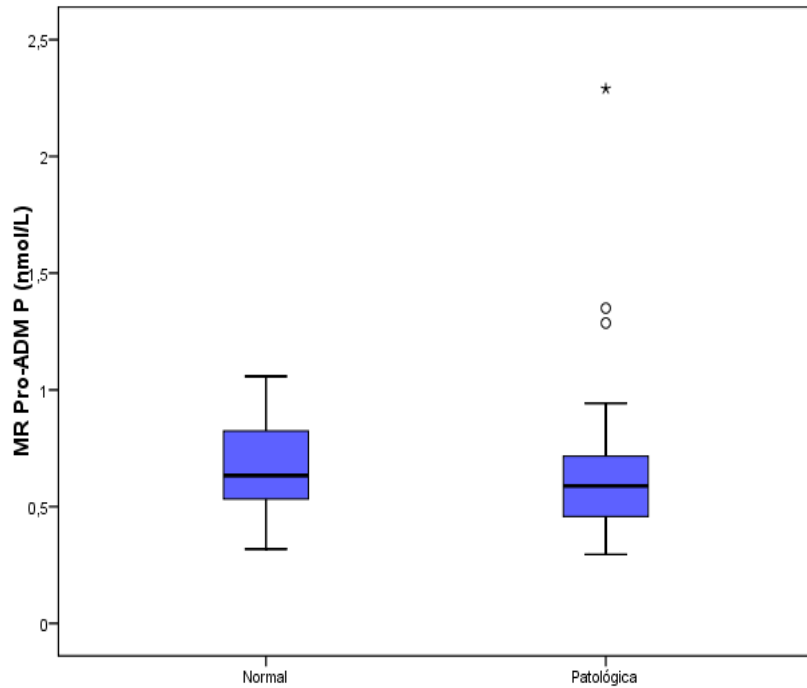
Tabla 13. Resultados de los diferentes biomarcadores e índices urinarios en función de los resultados de la DMSA realizada en fase aguda

BIOMARCADORES	DMSA FASE AGUDA		
	Normal (n=27)	PNA (n=35)	Valor de p
PCR (mg/l)	34 (11,6 - 75,6)	95,3 (68 – 160,8)	<0,001
PCT (ng/ml)	0,21 (0,1 - 0,86)	1,09 (0,37 – 12,24)	<0,05
MR-proADM P (nmol/l)	0,63 (0,53 - 0,83)	0,59 (0,45 – 0,72)	0,3
MR-proADM P >0,55 nmol/l	15 (68,2)	17 (53,1)	0,3
MR-proADM O (nmol/l)	0,23 (0,14 - 0,5)	0,56 (0,19 - 0,82)	<0,05
ProADM O/CrO	0,37 (0,19 - 0,54)	0,32 (0,16 - 0,47)	0,8
EF MR-proADM (%)	1,56 (0,5 - 2,64)	1,94 (0,97 - 2,73)	0,5
MR -proADM O/P	0,35 (0,16 - 0,76)	0,84 (0,33 - 1,3)	0,08

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, MR-proADM O/CrO: índice MR-proADM urinaria/creatinina urinaria, EF MR-proADM: excreción fraccional de MR-proADM, MR-proADM O/P: índice MR-proADM urinaria/plasmática.

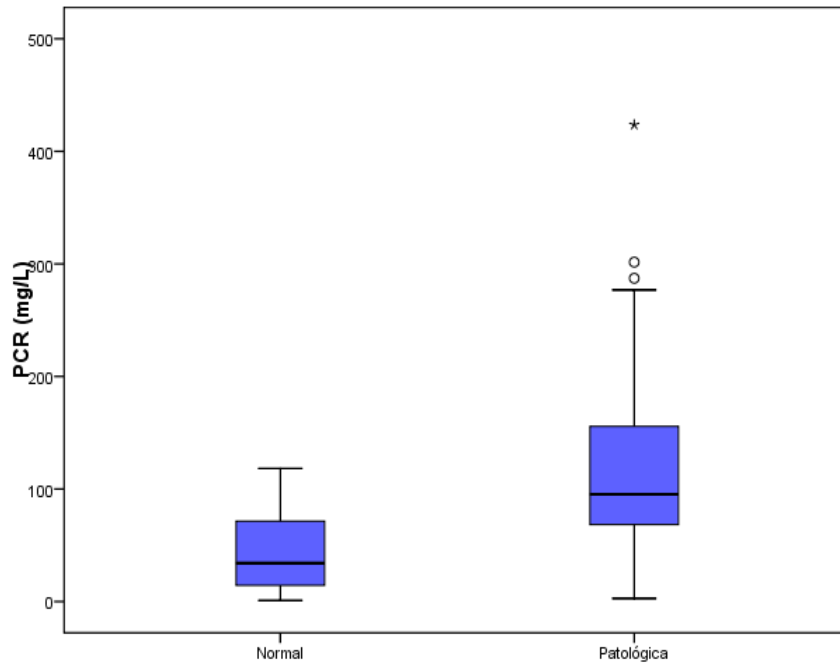
En los pacientes diagnosticados de PNA, los valores medios de MR-proADM plasmática no variaron de forma significativa respecto a los pacientes sin PNA (mediana 0,63 vs. 0,59 nmol/l, p=0,3), como sí lo hicieron los de PCR y PCT (figuras 9, 10 y 11). Los valores de MR-proADM urinaria sí presentaron diferencias significativas (mediana 0,23 vs. 0,56 nmol/l, p<0,05), pero al analizar los diferentes índices urinarios no se encontró significación estadística.

Figura 9. Resultados de la Proadrenomedulina de región media (MR-proADM) en plasma según DMSA en fase aguda ($p=0,3$)



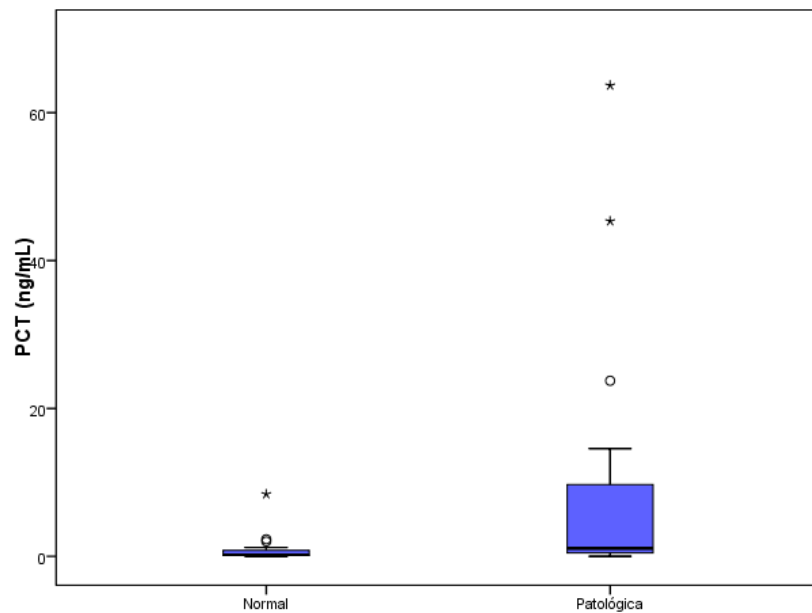
MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática.

Figura 10. Resultados de la proteína C reactiva (PCR) según DMSA en fase aguda ($p<0,001$)



PCR: proteína C reactiva.

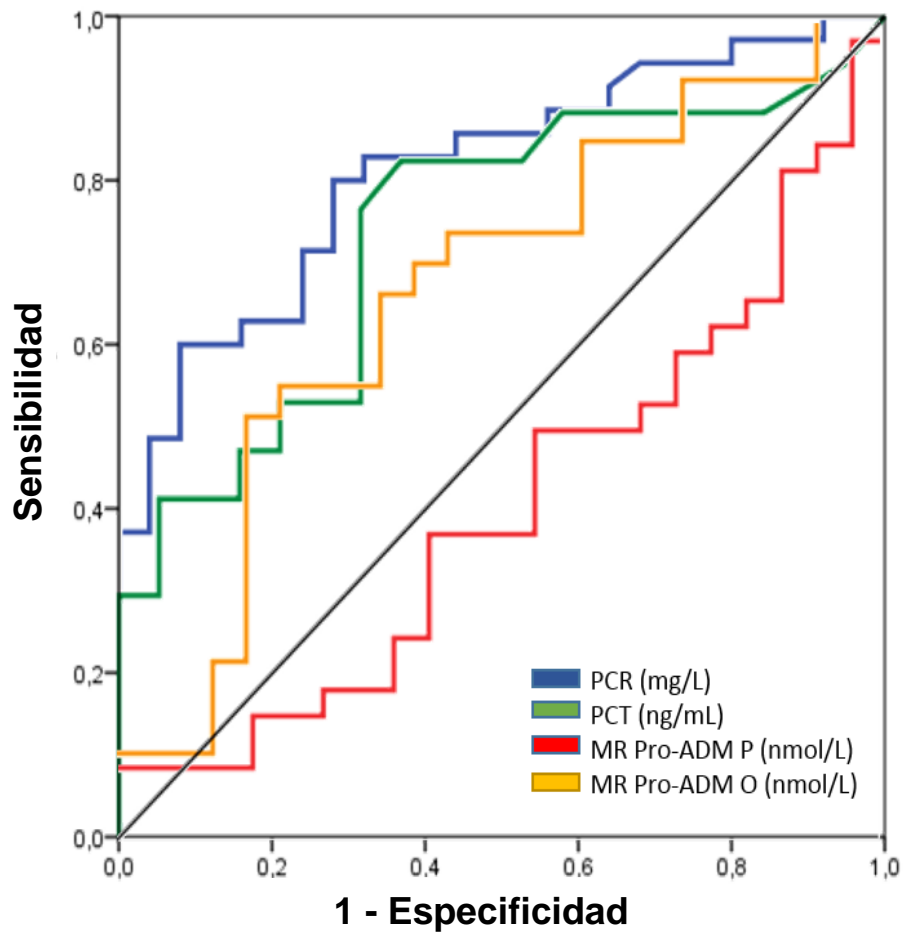
Figura 11. Resultados de la procalcitonina (PCT) según DMSA en fase aguda (p<0,05)



PCT: procalcitonina.

En la figura 12 se observa el área bajo la curva (AUC) de los diferentes biomarcadores. Como se observa en la tabla 14, para MR-proADM plasmática, el AUC fue de 0,41 y para MR-proADM urinaria de 0,67, inferior a las obtenidas para PCR y PCT (0,81 y 0,74, p<0,001 y p<0,05, respectivamente).

Figura 12. Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para diagnosticar PNA



PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: MR-proADM en orina.

Tabla 14. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores para diagnosticar pielonefritis aguda (PNA)

BIOMARCADOR	Índice	Capacidad diagnóstica de PNA (35/62)		
		Valor	95% IC	Valor de p
PCR (mg/l)	AUC	0,81	0,69 - 0,91	<0,001
PCT (ng/ml)		0,74	0,55 - 0,86	<0,05
MR Pro-ADM P (nmol/l)		0,41	0,28 - 0,55	0,3
MR Pro-ADM O (nmol/l)		0,67	0,51 - 0,79	<0,05

PNA: pielonefritis aguda, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: MR-proADM en orina, AUC: área bajo la curva, IC: intervalo de confianza.

Si se toma como punto de corte el valor de referencia de normalidad (p97,5) 0,55 nmol/l⁸⁸, la MR-proADM plasmática presenta una sensibilidad de 53%, especificidad de 28%, VPP de 53% y VPN de 27% (tabla 15).

Tabla 15. Precisión diagnóstica de PNA del valor 0,55 nmol/l de la proadrenomedulina de región media (MR-proADM) en plasma

	Índice	Valor	95% IC
MR Pro-ADM 0,55 nmol/l	Sensibilidad	53,1%	36,4% - 69,1%
	Especificidad	31,8%	16,4% - 52,7%
	VPP	53,1%	36,4% - 69,1%
	VPN	31,8%	16,4% - 52,7%

MR-proADM: proadrenomedulina de región media, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza.

3.2. Fase de seguimiento. Muestra completa

Siete de los 62 pacientes del estudio inicial (11,3%) presentaron cicatrices renales en la gammagrafía en fase de seguimiento. Esto supone un 20% de los que tenían PNA (7 de 35). De los 18 pacientes con ecografía alterada, seis (30%) presentaron posteriormente cicatrices. Estos seis pacientes suponen el 85,7% de aquellos con DMSA alterada (6 de 7). Es decir, solo uno de los pacientes con ecografía normal acabó desarrollando cicatrices.

Los pacientes que desarrollaron cicatrices renales presentaron una mediana de edad significativamente mayor que los que tuvieron DMSA normal (48 vs. 7,3 meses, $p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas al dividir por sexos, según la temperatura máxima registrada o el tiempo de evolución de la fiebre. Los pacientes con cicatrices sí tuvieron más días de estancia hospitalaria que aquellos sin ellas (6 vs. 4, $p = 0,01$). En la tabla 16 se pueden ver los resultados de los principales parámetros recogidos tanto en plasma como en orina, así como las características descriptivas, divididos según resultado de la DMSA en fase de seguimiento. Se debe recordar que en 4 de los pacientes con diagnóstico de PNA no se pudo realizar DMSA en el seguimiento por pérdida o por rechazo de los tutores.

Los resultados de los biomarcadores analizados, así como los distintos índices urinarios de la MR-proADM en función de los resultados de la DMSA se encuentran representados en la tabla 17.

Tabla 16. Características de la muestra según resultado de la DMSA en fase de seguimiento

CARACTERÍSTICAS	DMSA FASE DE SEGUIMIENTO		
	Normal (n=51)	Cicatrices renales (n=7)	Valor de p
Mediana edad (meses)	7,3 (2,9 - 11,6)	48 (10,7 - 71,1)	<0,001
Edad >6 meses	24 (47,1)	7 (100)	0,01
Mujeres. n°	25 (49)	6 (85,7)	0,1
Tª máx (°C)	39 (38,4 - 39,7)	39,5 (39 - 40)	0,08
Horas de fiebre	36 (22 - 84)	48 (24 - 72)	1
Estancia (días)	4 (3 - 5)	6 (5 - 9)	<0,01
Ecografía alterada	9 (17,6)	6 (85,7)	0,001
Orina			
Leucocituria (≥ 75 /ml)	46 (92)	6 (85,7)	0,5
Proteinuria (≥ 30 mg/dl)	20 (40)	7 (100)	<0,01
Hematuria (≥ 20 /ml)	23 (46)	6 (85,7)	0,1
Nitritos	16 (32)	2 (28,6)	1
Sodio (nmol/l)	17 (6 - 65,3)	25 (16 - 104,5)	0,3
Potasio (nmol/l)	19,8 (13,8 - 32,6)	36,2 (29,5 - 55,6)	<0,05
Creatinina (mg/dl)	14 (7,5 - 26)	41,4 (11 - 94,1)	0,3
FGE (ml/min/1,73m ²)	79,6 (59,4 - 92,1)	57,6 (51,3 - 67,7)	<0,05
FGE alterado*	20 (39,2)	6 (85,7)	<0,01
EFNa alterada	8 (15,7)	1 (14,3)	0,8
Plasma			
Sodio (nmol/l)	137 (135 - 138)	136 (134 - 138)	0,298
Potasio (nmol/l)	4,5 (4,1 - 4,9)	3,9 (3,4 - 4,1)	0,001
Creatinina (mg/dl)	0,4 (0,3 - 0,4)	0,6 (0,5 - 0,9)	<0,001
Leucocitos (x10 ³ /ml)	17,3 (12,3 - 19,8)	19,5 (14,4 - 22,9)	0,3

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). FGE: filtrado glomerular estimado, EFNa: Excreción fraccional de sodio, *El FGE se establece como alterado o no según edad ^{110,111}.

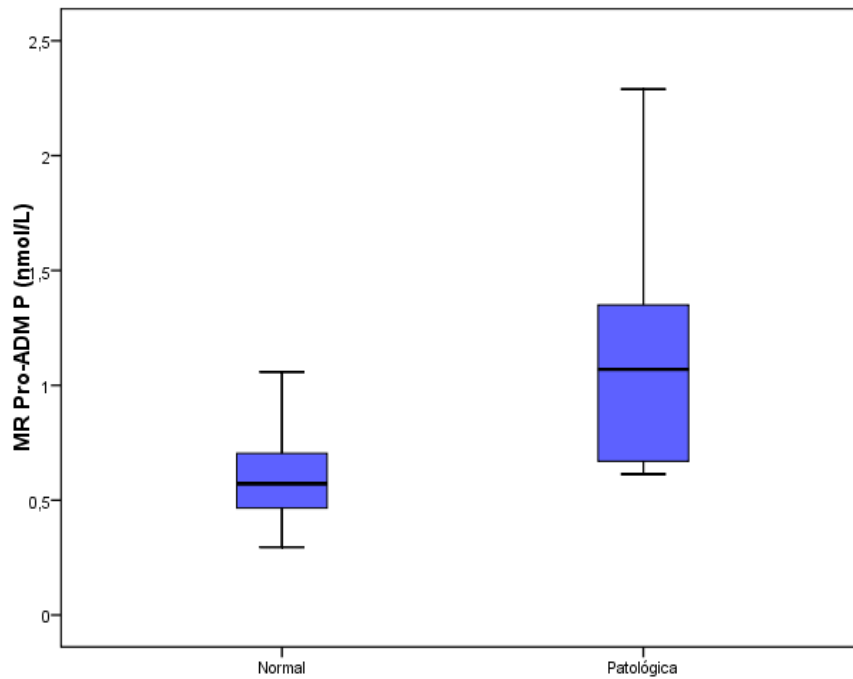
Tabla 17. Resultados de los diferentes biomarcadores e índices urinarios en función de los resultados de la DMSA realizada en fase de seguimiento

BIOMARCADOR	DMSA FASE DE SEGUIMIENTO		Valor de p
	Normal (n=51)	Cicatrices Renales (n=7)	
PCR (mg/l)	64,8 (20 - 86,8)	261,3 (99,6 – 301,5)	<0,001
PCT (ng/ml)	0,3 (0,1 – 1,1)	34,5 (7,2 – 59,1)	<0,01
MR-proADM P (nmol/l)	0,57 (0,46 – 0,71)	1,07 (0,66 – 1,59)	<0,01
MR-proADM P >0,55 nmol/l	24 (52,2)	7 (100)	<0,05
MR-proADM O (nmol/l)	0,31 (0,17 – 0,65)	2,41 (0,33 – 4,30)	<0,05
ProADM O/CrO	0,34 (0,16 – 0,54)	0,44 (0,34 – 0,82)	0,2
EF MRproADM (%)	1,42 (0,65 – 2,73)	2,43 (1,42 – 4,45)	0,2
MR -proADM O/P	0,46 (0,23 – 0,96)	0,79 (0,41 – 2,75)	0,2

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, MR-proADM O/CrO: índice MR-proADM urinaria/creatinina urinaria, EF MR-proADM: excreción fraccional de MR-proADM, MR-proADM O/P: índice MR-proADM urinaria/plasmática

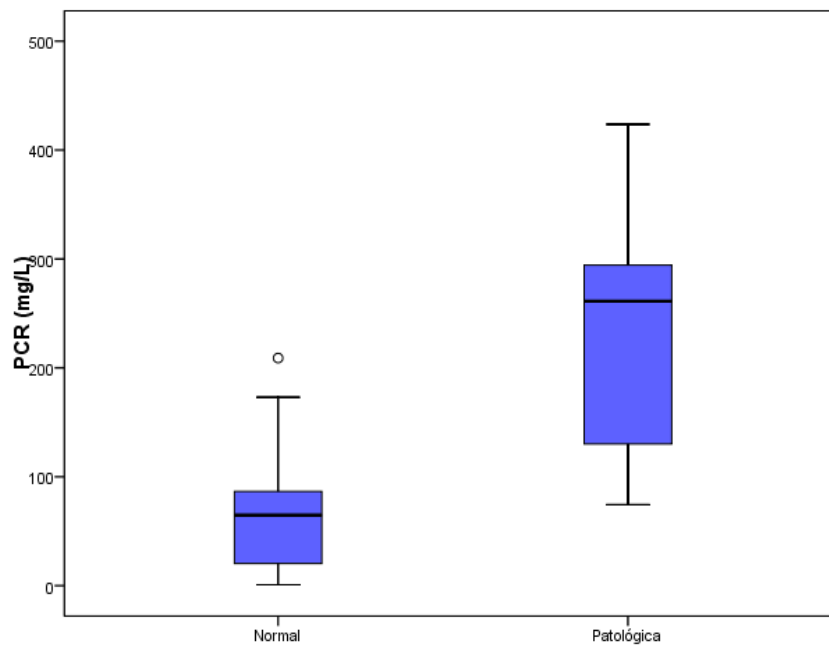
En los pacientes con cicatrices renales, la MR-ProADM plasmática sí se elevó de forma significativa respecto a los que tuvieron gammagrafía normal (mediana 1,07 vs. 0,57 nmol/l, $p < 0,01$), al igual que lo hicieron la PCR y la PCT (figuras 13, 14 y 15).

Figura 13. Resultados de la proadrenomedulina de región media (MR-proADM) en plasma según DMSA en fase de seguimiento ($p < 0,01$)



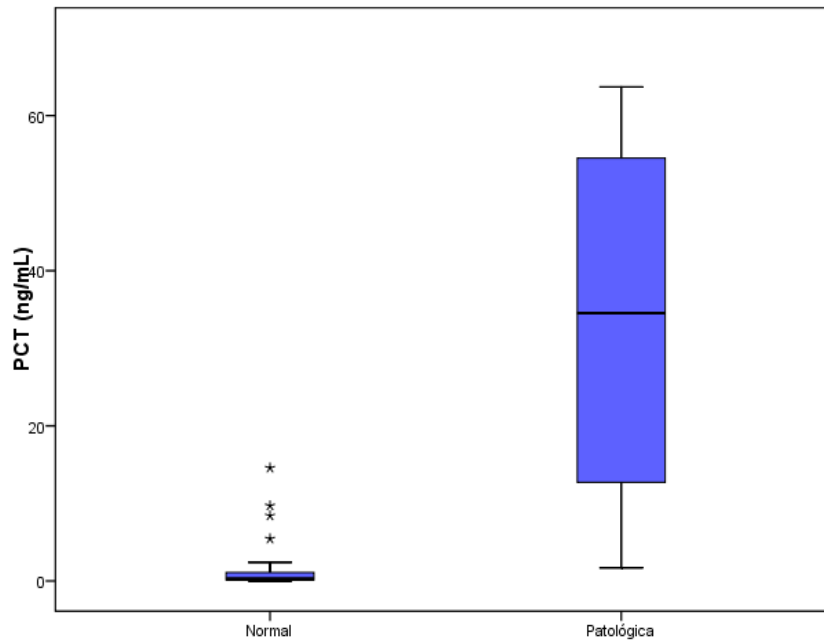
MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática.

Figura 14. Resultados de la proteína C reactiva (PCR) según DMSA en fase de seguimiento ($p < 0,001$)



PCR: proteína C reactiva.

Figura 15. Resultados de la procalcitonina (PCT) según DMSA en fase de seguimiento ($p < 0,01$)

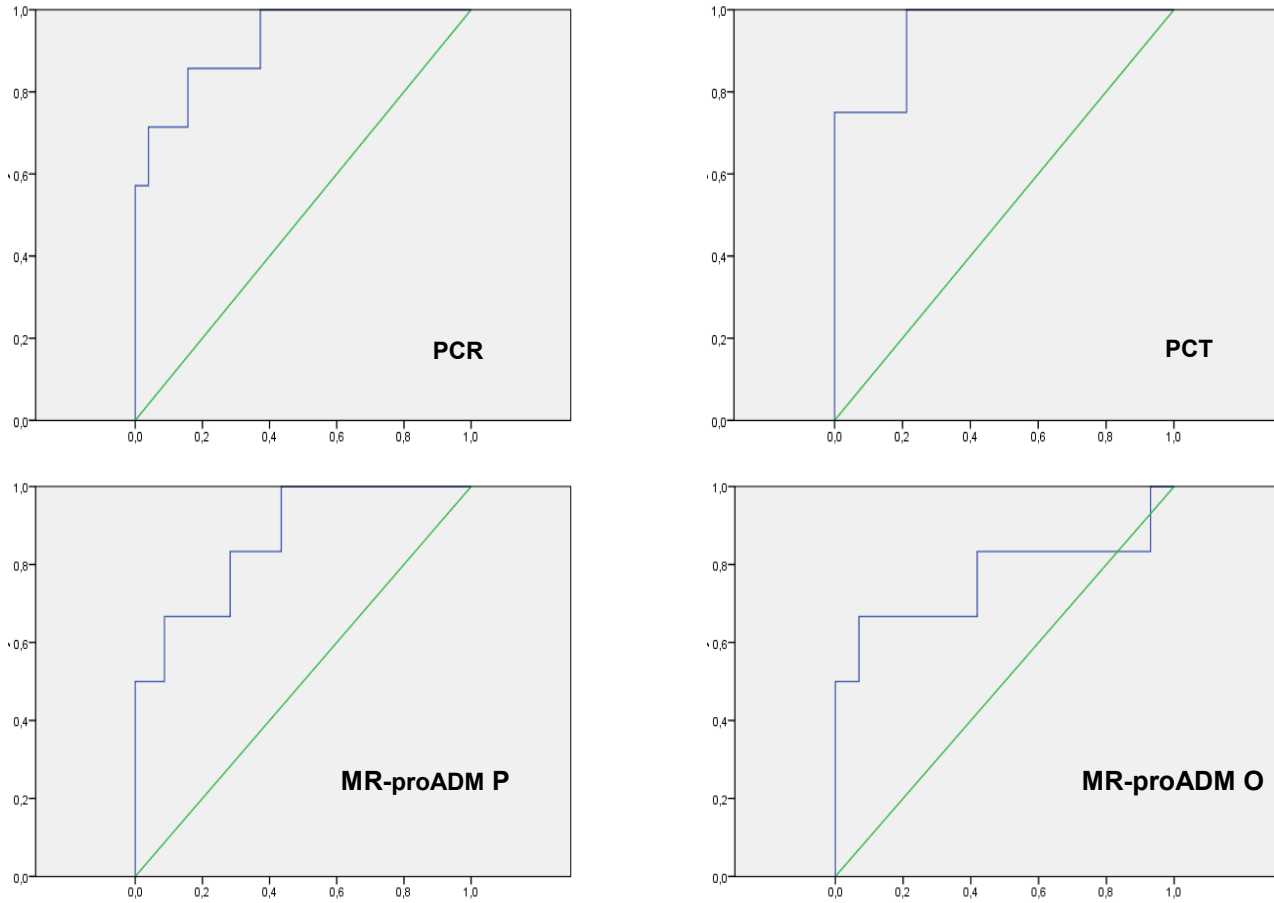


PCT: procalcitonina.

Si se establece como punto de corte óptimo 0,66 nmol/l, se consigue una sensibilidad de 83% y especificidad de 72%. Si se utiliza el valor establecido de normalidad ($p < 0,01$) 0,55 nmol/l⁸⁸, se obtiene un VPP de 20%, VPN de 100%, sensibilidad de 100% y especificidad de 46%.

En la figura 16 se observan, agrupadas en 4 figuras diferentes, el AUC de los diferentes biomarcadores. Para MR-proADM plasmática, esta AUC fue de 0,87 y para MR-proADM urinaria de 0,76, inferior a las obtenidas para PCR y PCT (0,92 y 0,95, respectivamente). En la tabla 19 se pueden ver los valores del AUC de estos biomarcadores.

Figura 16. Comparación de las AUC de los distintos biomarcadores para predecir cicatrices renales en DMSA en fase de seguimiento



Eje de abscisas: sensibilidad, eje de ordenadas: 1-especificidad. PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: proadrenomedulina de región media urinaria.

Tabla 18. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores para predecir cicatrices renales en DMSA en fase de seguimiento

Biomarcador	Índice	Capacidad predictiva de cicatrices renales (7/58)		
		Valor	95% IC	Valor de p
PCR (mg/l)	AUC	0,92	0,84 - 0,98	<0,001
PCT (ng/ml)		0,95	0,90 - 0,99	<0,01
MR Pro-ADM P (nmol/l)		0,87	0,77 - 0,97	<0,01
MR Pro-ADM O (nmol/l)		0,76	0,63 - 0,90	<0,05

PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: MR-proADM en orina, AUC: área bajo la curva, IC: intervalo de confianza.

Para la MR-proADM urinaria se encontraron diferencias en valores absolutos (0,31 vs. 2,41 nmol/l, $p < 0,05$), pero al analizar los diferentes índices urinarios, estas diferencias no tenían significación estadística (tabla 17).

3.3. Fase de seguimiento. Pacientes con PNA diagnosticada

Si nos centramos únicamente en aquellos pacientes a los que se les realizó DMSA en el seguimiento se pueden observar algunas diferencias en los datos. Estos pacientes son los diagnosticados de PNA en el ingreso. Se realizaron 31 DMSA en fase de seguimiento dado que hubo 4 pérdidas (11,4%).

Tanto la duración de la estancia hospitalaria como la mediana de edad mostraron diferencias significativas. De hecho, los pacientes en los que se detectaron cicatrices renales tienen una mediana de edad de 48 meses (rango 10,7 – 71,1), mientras que en los no afectados era de 7,3 meses (rango 2,9 – 11,6). Si se divide a los pacientes en función de si tenían más de 6 meses en el momento de su inclusión, aunque existen diferencias, éstas no son significativas. Si se eleva el punto de corte a 7 meses, en este caso las diferencias sí son significativas: de los 19 pacientes con PNA y más de 7 meses a los que se les realizó el seguimiento, 7 tuvieron DMSA patológica (36,8%, $p < 0,05$).

La diferenciación por sexos, el grado de temperatura o el tiempo de evolución no mostró diferencias significativas respecto al resultado de la gammagrafía.

Estos parámetros, así como los recogidos en sangre y orina se detallan en la tabla 19. Los resultados de los biomarcadores analizados en esta muestra seleccionada, así como los distintos índices urinarios de la MR-proADM en función de los resultados de la DMSA se encuentran representados en la tabla 20.

Tabla 19. Características de la muestra según resultado de la DMSA en fase de seguimiento en pacientes con PNA confirmada

CARACTERÍSTICAS	DMSA FASE DE SEGUIMIENTO		
	Normal (n=24)	Cicatrices renales (n=7)	Valor de p
Mediana edad (meses)	7,3 (2,9 - 11,6)	48 (10,7 – 71,1)	<0,01
Edad >6 meses	14 (58,3)	7 (100)	0,07
Mujeres. nº	13 (54,2)	6 (85,7)	0,2
Tª máx (°C)	39,2 (38,5 – 39,8)	39,5 (39 - 40)	0,1
Horas de fiebre	48 (24 - 96)	48 (24 - 72)	1
Estancia (días)	4 (3 - 5)	6 (5 - 9)	0,01
Ecografía alterada	9 (37,5)	6 (85,7)	<0,05
Orina			
Leucocituria (≥ 75 /ml)	22 (95,7)	6 (85,7)	0,4
Proteinuria (≥ 30 mg/dl)	10 (43,5)	7 (100)	0,01
Hematuria (≥ 20 /ml)	14 (60,9)	6 (85,7)	0,4
Nitritos	11 (47,8)	2 (28,6)	0,4
Sodio (nmol/l)	24 (16 - 87)	25 (16 – 104,5)	0,9
Potasio (nmol/l)	23,6 (16,1 - 35,2)	36,2 (29,5 – 55,6)	0,07
Creatinina (mg/dl)	17 (13 - 26,8)	41,4 (11 – 94,1)	0,3
FGE (ml/min/1,73m ²)	77,1 (60,1 - 95,2)	57,6 (51,3 – 67,7)	<0,05
FGE alterado*	11 (45,8)	6 (85,7)	<0,01
EFNa alterada	6 (25)	1 (14,3)	0,6
Plasma			
Sodio (nmol/l)	137 (135 - 138)	136 (134 - 138)	0,4
Potasio (nmol/l)	4,4 (4,2 – 4,9)	3,9 (3,4 – 4,1)	0,001
Creatinina (mg/dl)	0,4 (0,3 – 0,4)	0,6 (0,5 – 0,9)	0,001
Leucocitos (x10 ³ /ml)	19,2 (15 - 21,6)	19,5 (14,4 – 22,9)	0,9

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). FGE: filtrado glomerular estimado, EFNa: Excreción fraccional de sodio, *El FGE se establece como alterado o no según edad ^{110,111}.

Tabla 20. Resultados de los diferentes biomarcadores e índices urinarios en función de los resultados de la DMSA realizada en fase de seguimiento en pacientes con PNA confirmada

BIOMARCADOR	DMSA FASE DE SEGUIMIENTO		Valor de p
	Normal (n=24)	Cicatrices renales (n=7)	
PCR (mg/l)	80,5 (50,4 – 108,6)	261,3 (99,6 – 301,5)	<0,01
PCT (ng/ml)	0,71 (0,2 – 4,7)	34,5 (7,2 – 59,1)	0,02
MR-proADM P (nmol/l)	0,48 (0,43 – 0,63)	1,07 (0,66 – 1,59)	<0,01
MR-proADM P >0,55 nmol/l	7 (31,8)	7 (100)	<0,01
MR-proADM O (nmol/l)	0,48 (0,19 – 0,74)	2,41 (0,33 – 4,30)	0,07
ProADM O/CrO	0,22 (0,14 – 0,44)	0,44 (0,34 – 0,82)	0,1
EF MRproADM (%)	1,32 (0,65 – 2,79)	2,43 (1,42 – 4,45)	0,3
MR -proADM O/P	0,74 (0,33 – 1,11)	0,79 (0,41 – 2,75)	0,4

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico p25-p75) o número (%). PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, MR-proADM O/CrO: índice MR-proADM urinaria/creatinina urinaria, EF MR-proADM: excreción fraccional de MR-proADM, MR-proADM O/P: índice MR-proADM urinaria/plasmática.

Los resultados de los diferentes parámetros analizados en los 4 pacientes con PNA a los que no se les pudo realizar la DMSA de control se resumen en la tabla 21. Los datos que no aparecen reflejados es por no haber sido solicitados en el momento del reclutamiento para el estudio.

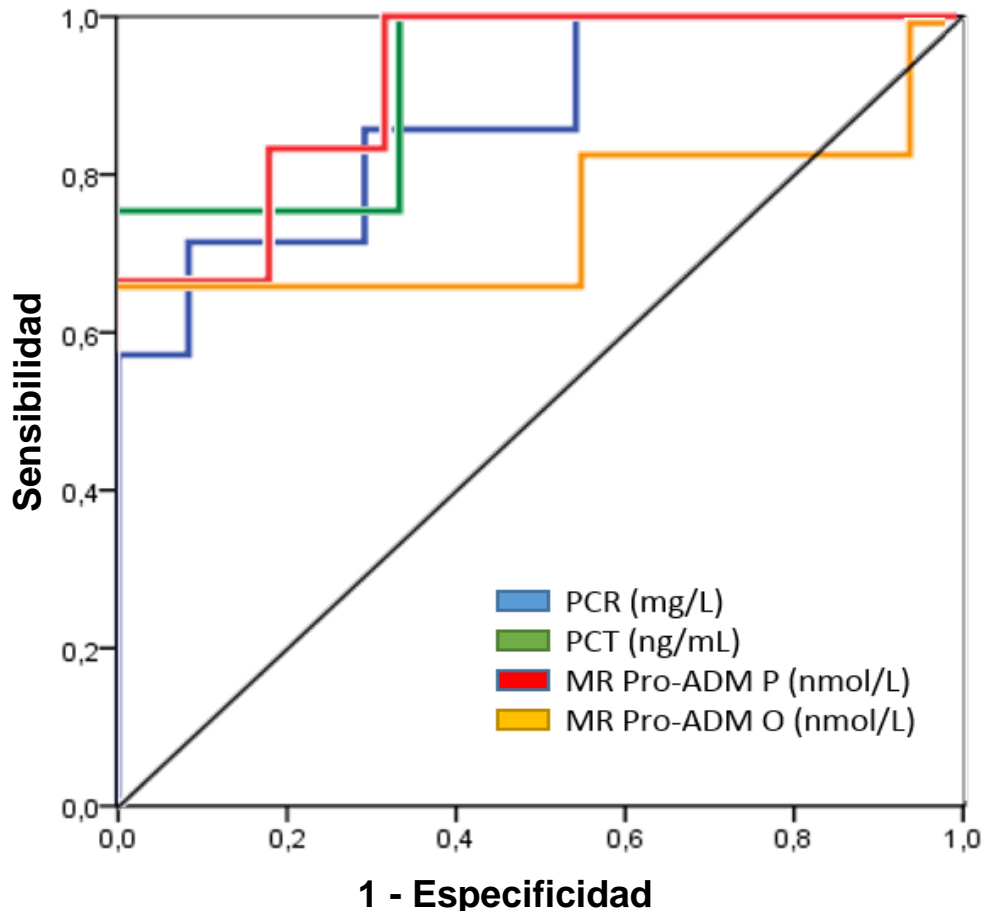
Tabla 21. Biomarcadores en los pacientes con PNA a los que no se pudo realizar DMSA de control

BIOMARCADOR	Nº de paciente			
	9	30	60	61
PCR (mg/l)	120	196	276,8	102.8
PCT (ng/ml)	0,56	-	-	-
MR-proADM P (nmol/l)	0,63	0,8	0,94	0,56
MR-proADM O (nmol/l)	0,8	0,15	1,56	-
ProADM O/CrO	0,27	-	-	-
EF MRproADM (%)	1,94	-	-	-
MR -proADM O/P	1,28	0,18	1,66	-

PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, MR-proADM O/CrO: índice MR-proADM urinaria/creatinina urinaria, EF MR-proADM: excreción fraccional de MR-proADM, MR-proADM O/P: índice MR-proADM urinaria/plasmática

En la figura 17 se pueden observar las curvas ROC de los biomarcadores respecto a la DMSA crónica, partiendo exclusivamente de los pacientes que tuvieron DMSA aguda patológica (n=35, aunque en 4 pacientes no se pudo realizar esta prueba). El AUC de MR-proADM P en este caso fue de 0,92 ($p < 0,01$), superior al de PCR e igual al de PCT (0,87 y 0,92, $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente). En la tabla 22 observamos los valores del AUC de estos biomarcadores.

Figura 17. Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para predecir cicatrices renales en pacientes con PNA confirmada



PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: MR-proADM en orina.

Tabla 22. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores en pacientes con PNA confirmada

Biomarcador	Índice	Capacidad predictiva de cicatrices renales (7/35)		
		Valor	95% IC	Valor de p
PCR (mg/l)		0,87	0,70 - 0,96	<0,01
PCT (ng/ml)		0,92	0,70 - 0,99	<0,05
MR Pro-ADM P (nmol/l)	AUC	0,92	0,77 - 0,99	<0,01
MR Pro-ADM O (nmol/l)		0,75	0,53 - 0,90	0,07

PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, MR-proADM O: MR-proADM en orina, AUC: área bajo la curva, IC: intervalo de confianza.

Si se usa el valor establecido de normalidad (p97,5) 0,55 nmol/l⁸⁸, se obtiene un VPP de 20%, VPN de 100%, sensibilidad de 100% y especificidad de 47.8% (Tabla 24). Para el valor 0,66 nmol/l se obtiene una sensibilidad de 83,3% y una especificidad de 81,8%.

Tabla 23. Capacidad predictiva de cicatrices renales del valor 0,55 nmol/l de la proadrenomedulina de región media (MR-proADM) en plasma, en pacientes con PNA confirmada

	Índice	Valor	95% IC
	Sensibilidad	100,0%	61,0% - 100,0%
MR Pro-ADM	Especificidad	47,8%	34,1% - 61,9%
0,55 nmol/l	VPP	20,0%	9,5% - 37,3%
	VPN	100,0%	85,1% - 100,0%

MR-proADM: proadrenomedulina de región media VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza.

4. Resultados asociados a objetivos secundarios

4.1. Función renal y tubular

Al valorar la función renal y tubular se aprecia que, en los pacientes con PNA, existe una concentración de iones en orina significativamente superior en valores absolutos, respecto a los que no presentaban afectación gammagráfica. Esto mismo sucede con la proporción de pacientes con EFNa y FGE alterado (clasificado según fórmula de Schwartz 2009 y metodología indicada en el apartado 6), pero sin diferencias significativas. La hematuria sí apareció en mayor proporción de pacientes con PNA que en los pacientes sin afectación gammagráfica (67,6 vs. 32%, $p < 0,01$) (ver tabla 12).

Si se estudian solo los pacientes con PNA confirmada, como se puede observar en la tabla 19, en los pacientes con cicatrices renales sí hay diferencias en cuanto al FGE. Los pacientes con afectación parenquimatosa crónica tuvieron un filtrado significativamente inferior en el momento del diagnóstico de la ITU, comparados con los que tuvieron DMSA normal (57,6 vs. 77,1 ml/min/1,73m², $p < 0,05$). En 17 de los 35 pacientes del seguimiento había FGE alterado, de éstos, una mayor proporción presentaron DMSA alterada (85,7% vs. 45,8%, $p < 0,01$). En los pacientes con cicatrices no se detectó una alteración significativa de la EFNa, respecto a los sanos.

La proteinuria se encontró elevada en una mayor proporción en pacientes con cicatrices renales respecto a los que no tuvieron afectación gammagráfica (100% vs. 43,5%, $p = 0,01$). Es decir, todos los pacientes con cicatrices presentaron proteinuria al diagnóstico de la ITU. Aunque la hematuria estaba presente en mayor proporción en los pacientes con cicatrices que en los que no las desarrollaron, estas diferencias no alcanzaron significación estadística (85,7% vs. 60,9%, $p = 0,4$).

En la tabla 24 se observan las correlaciones de los distintos parámetros con la MR-proADM en plasma y orina. Se puede ver que existe una correlación negativa de la MR-proADM plasmática con el FGE, pero sin alcanzar significación estadística (coeficiente de correlación Spearman: -0,23, $p = 0,1$). Se encontró, de forma significativa, una correlación positiva de este parámetro con la proteinuria y hematuria, aunque débil (0,28 y 0,27, respectivamente, $p < 0,05$). La MR-proADM urinaria sí parece tener correlación positiva significativa con parámetros como la edad (y, consecuentemente, con la talla y el peso), y parámetros urinarios como la proteinuria, hematuria e iones en orina. Mayor fuerza de correlación se encontró en el sodio urinario (0,51, $p < 0,01$), el potasio urinario (0,42, $p = 0,016$) y la creatinina urinaria (0,68, $p < 0,001$). La EFNa mostró una leve correlación negativa con MR-proADM plasmática, aunque no significativa. También se

observó correlación positiva significativa con la PCR y la PCT plasmáticas, que fue inferior a los parámetros urinarios mencionados.

Tabla 24. Correlaciones de los distintos parámetros recogidos con la proadrenomedulina de región media (MR-proADM) plasmática y urinaria

Parámetro	MR-proADM P	Valor p	MR-proADM O	Valor p
Edad	-0,05	0,73	0,38	<0,01
Talla	0	0,99	0,44	0,001
Peso	-0,21	0,88	0,43	0,001
Leucocituria	-0,19	0,16	-0,36	0,01
Proteinuria	0,28	<0,05	0,2	<0,05
Hematuria	0,27	<0,05	0,18	0,2
Sodio urinario	-0,12	0,5	0,51	<0,01
Potasio urinario	0,04	0,8	0,42	<0,05
Creatinina urinaria	0,22	0,2	0,68	<0,001
PCR	0,04	0,8	0,39	<0,01
PCT	0,25	0,2	0,47	<0,01
Creatinina en plasma	0,17	0,2	0,32	<0,05
FGE	-0,23	0,1	-0,1	0,5
EFNa	-0,12	0,4	-0,02	0,9
MR-proADM Plasma	-	-	0,24	0,1
MR-proADM Orina	0,24	0,1	-	-

Correlaciones según coeficiente de correlación rho de Spearman. PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, FGE: filtrado glomerular estimado, EfNa: excreción fraccional de sodio, MR-proADM: proadrenomedulina de región media, P: plasmática, O: orina

4.2. Combinación con otros biomarcadores

Se combinaron diferentes biomarcadores para el diagnóstico de PNA. Al combinar un valor de MR-proADM plasmática de 0,55 nmol/l con PCR de 40 mg/l, se obtiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 56%. Estos datos son inferiores a los de PCR 40 mg/dl y similares a los de PCT 0,5 ng/ml. Los datos de sensibilidad y especificidad de los diferentes biomarcadores para diagnosticar PNA se recogen en la tabla 25.

Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de los diferentes biomarcadores para el diagnóstico de pielonefritis aguda

BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
MR-proADM P 0,55 nmol/l	53,1%	31,8%
PCR 40 mg/dl	85,7%	66%
PCT 0,5 ng/ml	70,6%	68,4%
MR-proADM P 0,55 nmol/l + PCR 40 mg/dl	85%	56%

MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina

Se combinaron también estos marcadores para valorar su capacidad de predicción de cicatrices renales. Se utilizó el valor de MR-proADM plasmática de 0,55 nmol/l y de PCR de 100 mg/l, obteniendo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88,2%. Este resultado mejora la sensibilidad y especificidad del punto de corte 0,55 nmol/l de la MR-proADM sola (100% y 68,2%, respectivamente), como se indica en la tabla 26.

Tabla 26. Sensibilidad y especificidad de los diferentes biomarcadores para la predicción de cicatrices renales

BIOMARCADOR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
MR-proADM P 0,55 nmol/l	100%	68,2%
PCR 100 mg/dl	71,4%	84,3%
PCT 0,5 ng/ml	100%	41,7%
MR-proADM P 0,55 nmol/l + PCR 100 mg/dl	100%	88,2%

MR-proADM P: proadrenomedulina de región media plasmática, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina

En ambos casos no se utilizó la PCT para la combinación ya que el número de pacientes sin esta determinación (n=23) no permitía valorar adecuadamente este parámetro.

5. Evolución del proceso agudo

Ninguno de los pacientes presentó bacteriemia o sepsis, tampoco otras complicaciones agudas como nefronía lobar aguda o absceso renal. Tras el resultado del urocultivo, se ajustó la antibioterapia según antibiograma, resolviéndose la fiebre en menos de 72 horas y consiguiendo la curación del proceso agudo en todos los casos.

6. Seguimiento en consultas externas

En el momento de presentar este estudio, ninguno de los pacientes seguidos en consultas externas ha presentado alteración de la función renal o HTA.

V. DISCUSIÓN

En cuanto al objetivo principal del estudio, en nuestra investigación la MR-proADM obtiene unos resultados desiguales a la hora de diagnosticar PNA o predecir cicatrices.

MR-proADM en plasma

A la hora de diagnosticar PNA, la MR-proADM plasmática presenta una sensibilidad y especificidad bajas, como puede observarse en la figura 12 (AUC de 0,41, IC 0,28-0,55, $p=0,3$), mostrándose como un biomarcador de poca utilidad en este caso. Este resultado no sigue la línea de los estudios ya realizados en ITU en población adulta, donde esta molécula sí parece ser útil para predecir ITU complicada y eventos adversos. Uno de los primeros fue el estudio multicéntrico que realizaron Van der Starre *et al.* en 2014 ¹⁰⁵. En él analizaban la utilidad de la MR-proADM plasmática como predictor de evolución tórpida en pacientes con ITU febril, comparándolo con otros biomarcadores como PCR, PCT, VSG o cifra total de leucocitos. Los valores de MR-proADM estaban significativamente elevados en pacientes que desarrollaron bacteriemia, que precisaron ingreso en UCI o que fallecieron a los 30 días. La capacidad pronóstica de MR-proADM para predecir fallecimiento a los 30 días fue significativamente mayor que la de PCT (AUC de 0,83 y 0,71, respectivamente). Otro estudio similar es el presentado en 2018 por Stalenhoef *et al.* ¹⁰⁶, donde compararon la capacidad de diferentes biomarcadores (MR-proADM, PCR, PCT y un *score* clínico) en pacientes con ITU febril para predecir evolución grave, hospitalización y readmisión. MR-proADM fue el que mostró mejor precisión a la hora de predecir ITU febril complicada (AUC 0,86), además de ser el único que se elevó significativamente en pacientes que requirieron ingreso hospitalario. Los autores destacan que el uso de este biomarcador en un servicio de urgencias podría ayudar a manejar correctamente a los pacientes con ITU febril, discriminando de forma más precisa a aquellos que pueden ser tratados ambulatoriamente de aquellos que tienen más riesgo de padecer un curso evolutivo más grave. Aunque estos estudios tenían objetivos diferentes al presente trabajo, analizados sus resultados, era esperable que MR-proADM presentase mejor AUC para diagnosticar PNA, por tratarse de un proceso infeccioso agudo potencialmente grave.

También se aleja de los resultados de otros estudios realizados en adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), como en la revisión sistemática realizada por Cavallazzi *et al.* ¹¹³, en 2014. En este trabajo se incluyeron 12 estudios, y evalúan la capacidad de esta molécula para predecir diferentes pronósticos en pacientes con NAC. La elevación de MR-proADM se encontraba significativamente asociada con mayor

riesgo de mortalidad a corto plazo (OR = 6,8, $p < 0,001$) y de complicaciones (OR = 5, $p < 0,001$).

A pesar de esto, los resultados del presente estudio sí se asemejan a los de otros realizados en población infantil con diversas patologías, como la neumonía adquirida en la comunidad, la apendicitis aguda y la fiebre sin foco, donde no parece de gran utilidad para diagnosticar estas enfermedades ^{93,95,104}:

En el estudio multicéntrico realizado por Esposito *et al.*⁹³, en 2016, analizaron la capacidad de tres nuevos biomarcadores (entre ellos la MR-proADM) para diferenciar la etiología de la NAC en pacientes pediátricos, y los comparan con otros test diagnósticos. Aunque los niveles de MR-proADM se encontraban significativamente elevados en pacientes con NAC bacteriana comparados con las neumonías de etiología indeterminada (0,5 vs. 0,35 nmol/l, respectivamente), su sensibilidad y especificidad fue menor que la de PCR y PCT.

Benito *et al.*⁹⁵ analizaron la utilidad de la MR-proADM y la C-pro-endotelina-1 como predictores de infección bacteriana en lactantes con fiebre sin foco atendidos en Urgencias de un hospital terciario. En este trabajo, los valores de MR-proADM se encuentran significativamente elevados en pacientes que luego presentaban infección bacteriana, aunque su capacidad diagnóstica fue menor que otros biomarcadores más habituales (PCR o PCT), resultando menos preciso que estos.

En 2016, Míguez *et al.*¹⁰⁴, evaluaron la utilidad de la MR-proADM en el diagnóstico de apendicitis aguda en un estudio prospectivo con 136 niños con dolor abdominal agudo con sospecha de apendicitis, atendidos en Urgencias. Las cifras medias de MR-proADM estaban elevadas en los niños donde luego se confirmó apendicitis aguda, aunque refieren que como valor único no resultó de utilidad. En combinación con PCR en cifras bajas, los valores de MR-proADM $< 0,34$ nmol/l obtenían en conjunto una sensibilidad de 100% para descartar apendicitis aguda.

En cuanto a la capacidad para predecir cicatrices renales, la MR-proADM presenta una sensibilidad y especificidad comparable a las de PCR y PCT, los biomarcadores más utilizados hasta la fecha. En la figura 17 y tabla 22 se pueden observar los valores de las AUC de cada uno de los biomarcadores analizados. Los niveles de MR-proADM en plasma estaban significativamente elevados en los pacientes que desarrollaron cicatrices, comparados con los que no presentaron alteraciones crónicas (mediana 1,07 vs. 0,57 nmol/l, $p < 0,01$). Además, ninguno de los pacientes con niveles normales de MR-proADM plasmática ($< 0,55$ nmol/l) al diagnóstico presentaron posteriormente

cicatrices. Ya que no hay estudios que relacionen ni la ADM ni la MR-proADM con el desarrollo de cicatrices renales, este resultado de la tesis es novedoso e interesante en la literatura.

MR-proADM en orina

Al valorar los resultados en orina, los valores de MR-proADM presentan diferencias escasas, aunque significativas, entre los pacientes diagnosticados de PNA y los que no presentaban afectación parenquimatosa (0,56 vs. 0,23 nmol/l, $p < 0,05$). En la tabla 13 se puede apreciar que los resultados de los diferentes índices urinarios propuestos presentaban pocas diferencias y, además, no significativas. Como se observa en la tabla 14, el AUC de la MR-proADM urinaria es de 0,67 (IC 0,51 – 0,79, $p < 0,05$), escasamente discriminativa desde el punto de vista estadístico, e inferior a los de PCR y PCT. A la hora de predecir cicatrices renales, los resultados son similares. En la tabla 17 se puede ver que las diferencias en los valores de MR-proADM son mucho mayores entre los pacientes con cicatrices que los sanos (2,41 vs. 0,31 nmol/l, $p < 0,05$). Aunque también se encontraron diferencias entre algunos índices como la excreción fraccional o al ajustarlo a la creatinina urinaria, estos no fueron significativos. En este caso, el AUC de la MR-proADM urinaria es de 0,75 (IC 0,53 – 0,90), la cual es aceptable desde el punto de vista estadístico, pero estos resultados no fueron significativos ($p = 0,07$).

Se debe recordar que un valor absoluto de cualquier sustancia en orina no es valorable por sí mismo, ya que las diferencias de la concentración de la misma pueden alterar también las concentraciones de los solutos. Por este motivo, a la hora de diseñar el estudio, se plantearon los diferentes índices urinarios. Estos índices de la MR-proADM no están descritos en la literatura, por lo que suponen un enfoque novedoso para valorar la utilidad de esta molécula, como se desarrollará más adelante. Desafortunadamente, en esta muestra, los diferentes índices urinarios no han demostrado tener utilidad para el objetivo principal del estudio.

Valores de normalidad

Es importante destacar que, al ser la MR-proADM una molécula descubierta hace relativamente poco tiempo, se han publicado pocos estudios sobre sus valores de normalidad en plasma. De hecho, hasta la fecha no se han realizado en población

pediátrica. En adultos, existen algunos estudios que han establecido valores de normalidad de MR-proADM plasmática, todos con resultados similares entre sí.

El primer estudio publicado fue el de Morgenthaler *et al.*⁸⁴ en 2005, donde describen el método manual de medición de MR-proADM y la analizan en muestras de plasma de 264 sujetos. Informan de una distribución gaussiana de los resultados, con una media de 0,33 nmol/l y un intervalo de 0,17 – 0,49 nmol/l (p2,5 – p97,5), sin diferencias entre sexos. Sí detectaron que los valores medios se incrementan significativamente con la edad, desde 0,29 nmol/l en menores de 25 años, hasta 0,41 nmol/l en mayores de 55 años.

Caruhel *et al.*⁸⁸ establecieron en 2009 el método de fluoro-inmunoensayo automatizado para la medición de la MR-proADM en plasma con el analizador B.R.A.H.M.S MR-proADM KRYPTOR ® antes mencionado. Además, tomaron muestras de 144 sujetos sanos (edad 21-56 años) para la medición de la molécula. En ellos, la media fue de 0,37 nmol/l \pm 0,09 de desviación estándar (rango 0,10 – 0,72 nmol/l), con una mediana de 0,39 nmol/l y un intervalo de 0,21 – 0,55 nmol/l (p2,5 – p97,5). Este estudio es el utilizado en el *insert* de la casa comercial del analizador.

En el mismo año, Smith *et al.*¹¹⁴ realizan un estudio con 1228 individuos. En ellos, la media de MR-proADM en plasma fue de 0,46 nmol/l \pm 0,1, con una mediana de 0,41 y un intervalo de 0,23 – 0,64 nmol/l (p2,5 – p97,5).

El estudio de Krintus *et al.*¹¹⁵ se realizó en 172 adultos sanos (edad 18-70 años) y en él establecieron una mediana de 0,39 nmol/l, con un intervalo de 0,21 – 0,57 nmol/l. Además, diferenciaron por sexo y edad, presentando valores algo más elevados las mujeres respecto a los hombres (no significativo), y los mayores de 40 años respecto a los menores (intervalo 0,24-0,60 vs. 0,19-0,57 nmol/l). En 2018, Lorubbio *et al.*⁸⁵ establecieron en muestras en suero de 102 individuos sanos unos valores de normalidad similares, con una mediana de 0,36 nmol/l, y un intervalo de 0,25 – 0,51 nmol/l (p2,5 – p97,5), sin diferencias significativas entre sexos. Es el único estudio de valores de normalidad realizado en suero, siendo los valores similares a los de los estudios en plasma.

En la tabla 27 se resumen los valores de normalidad de los estudios referidos en adultos.

Tabla 27. Valores de normalidad de MR-proADM plasmática

Estudio	n	Media (DS)	Mediana	Intervalo (p2,5 – p97,5)
Morgenthaler <i>et al.</i>	264	0,33 (0,07)	-	0,17 – 0,49
Caruhel <i>et al.</i>	144	0,37 (0,09)	0,39	0,21 – 0,55
Smith <i>et al.</i>	1228	0,46 (0,1)	0,41	0,23 – 0,64
Krintus <i>et al.</i>	172	-	0,39	0,21 – 0,57
Lorubbio <i>et al.</i> *	102	0,36 (0,06)	-	0,25 – 0,61

N: número de individuos del estudio. DS: Desviación estándar, p: percentil. Los valores se expresan en nmol/l. *Estudio realizado en suero. Datos adaptados de ^{84,85,88,114,115}.

Los escasos estudios publicados en población infantil están realizados sobre todo en neonatos.

En el estudio prospectivo realizado por Miguel *et al.* ¹⁰⁷ estudian la utilidad de tres biomarcadores en sangre de cordón (entre ellos, la MR-proADM) para el diagnóstico de sepsis neonatal. Recogen muestras de 267 neonatos, 194 de ellos sin factores de riesgo de infección neonatal, utilizados como controles. En ellos, la mediana de MR-proADM fue de 0,84 nmol/l, lo que les permitió establecer un intervalo de referencia con un límite inferior (percentil 2,5) de 0,55 nmol/l (intervalo de confianza 95%, IC, 0,53 – 0,60 nmol/l) y un límite superior (percentil 97,5) de 1,38 nmol/l (IC 1,22 – 1,38 nmol/l). Entre los pacientes con factores de riesgo, los valores detectados de MR-proADM estaban, en casi todos los casos, incluidos dentro del intervalo de referencia. Además, ninguno de estos pacientes desarrolló patología neonatal. El estudio de Admaty *et al.* ¹⁰⁸ recogió muestras de plasma de 328 recién nacidos, con edad gestacional entre 24 y 41 semanas. En todos los casos las muestras se recogieron de sangre venosa umbilical al nacimiento y a los 2-3 días de vida. Entre los resultados destacan: los valores de MR-proADM aumentan a menor edad gestacional, los valores disminuyen entre la muestra al nacimiento y a los 2-3 días, la presencia de corioamnionitis materna o la necesidad de soporte respiratorio aumentaba los valores de MR-proADM.

El resto de investigaciones consultadas que evalúan esta molécula en diversas patologías pediátricas no estaban diseñados para determinar un valor de normalidad, sino que estudiaban directamente las diferencias de niveles de MR-proADM según la patología estudiada.

Sobre la base de estos datos y, pese a que la evidencia parece indicar que los valores de normalidad en pediatría serían algo menores que en adultos ^{84,115}, se decidió utilizar

valor 0,55 nmol/l publicado por Caruhel *et al.* ⁸⁸ como límite superior de la normalidad (p97), por ser el referido por el *insert* de la casa comercial del analizador.

En el momento de desarrollar este trabajo, no existen estudios que hayan publicado valores de normalidad de MR-proADM en orina. El único conocido hasta la fecha que ha analizado esta molécula en orina, junto con el publicado a partir de esta investigación (ver Publicaciones y Comunicaciones a Congresos) ¹¹⁶, ha sido el de Florin *et al.* ⁹⁴, pero sin referir valores de normalidad. Por tanto, en el presente trabajo, se decidió evaluar la MR-proADM urinaria como variable continua, sin etiquetar un valor como “normal” o “patológico”.

Otros resultados obtenidos

Revisando los resultados de los diferentes parámetros analizados en el presente estudio, se observan algunas diferencias respecto a lo publicado en la literatura:

El porcentaje de pacientes que presentan afectación gammagráfica aguda y crónica (56,4% y un 11,3%, respectivamente) es similar a los de otros estudios ^{19,117,118}. Hay que destacar que en la literatura está descrito que en pacientes sin RVU el porcentaje de secuelas en forma de cicatrices es de 5,7% tras la primera ITU ⁴. En esta muestra, donde se excluyeron individuos con malformaciones nefro-urológicas, ese porcentaje es casi el doble. Esto podría deberse a que es una muestra seleccionada, ya que son solo aquellos pacientes que consultan en un Servicio de Urgencias hospitalarias, ya sea por iniciativa propia o por derivación desde su Centro de Salud y, por tanto, se están obviando a pacientes con patología más leve.

Respecto a la edad, refleja la falta de concordancia entre los diferentes estudios y protocolos, aunque tradicionalmente se ha establecido que los individuos de menor edad tenían más riesgo de pielonefritis aguda y cicatrices renales ^{5,60}, en esta muestra los mayores de 6 meses presentaron más riesgo de pielonefritis aguda y cicatrices renales, acorde con otras revisiones más recientes ^{24,119}. Este hallazgo se podría explicar por el filtro que establece el protocolo utilizado en el Servicio de Urgencias (ver anexo 4), donde a todo niño menor de 2 años con sospecha de ITU febril tenía indicación de realización de pruebas de imagen. Esto hace que los pacientes mayores de esa edad que acababan requiriendo ingreso fuesen los que presentaban mayor gravedad del cuadro.

De los métodos de recogida de la orina, en 53 (85,5%) casos se recogió mediante sondaje vesical, en 7 (11,3%) mediante chorro medio y solo en 2 (3,2%) mediante

punción suprapúbica. Esta distribución se justifica por la mediana de edad de la muestra, ya que en lactantes que no contienen esfínteres el método indicado para la recolección de la orina es mediante sondaje o punción suprapúbica.

En cuanto a la etiología los resultados de este trabajo son acordes con la literatura, siendo *E. coli* la causa principal de las ITU ⁴.

Algunas de las variables recogidas en el estudio (ver anexo 5) no se incluyeron posteriormente en el análisis de resultados por la inconsistencia de los datos. Es el caso de la tensión arterial y la pauta antibiótica de cada paciente. Los datos de tensión arterial no estaban recogidos adecuadamente en un número suficiente de pacientes como para poder interpretar correctamente su relación con los objetivos del estudio. La pauta antibiótica se consideró a posteriori poco relevante para los objetivos del estudio, ya que fue muy homogénea y acorde a los antibiogramas de los patógenos aislados. Además, dada la buena evolución de todos los pacientes, se asumió que las pequeñas diferencias que pudieran encontrarse entre pautas antibióticas (siempre dentro del protocolo y acorde al antibiograma del patógeno causante) no iban a influir en los resultados de las gammagrafías.

En este estudio, la ecografía se presenta como una herramienta diagnóstica de PNA muy específica pero poco sensible. Ninguno de los pacientes con ecografía alterada presentó una gammagrafía normal; sin embargo, sólo en el 51,8% de los diagnosticados de PNA mediante gammagrafía la ecografía fue patológica (ver tabla 12). Por tanto, un hallazgo patológico permite asumir con un alto grado de certeza una PNA, aunque su normalidad no descarta afectación parenquimatosa, resultados similares a los descritos en estudios previos ⁴⁷. En esta muestra, la ecografía también fue específica para detectar cicatrices renales, ya que sólo uno de los pacientes con ecografía normal presentó posteriormente alteraciones en la DMSA de seguimiento (ver tabla 16), lo que también es acorde a otros estudios publicados ^{24,53}.

De los factores de riesgo descritos en la literatura, aunque los pacientes con PNA y cicatrices renales presentan una temperatura máxima mayor que los pacientes con DMSA normal ¹⁹, en este estudio no alcanza significación estadística. Lo mismo sucede con el tiempo de evolución, donde de los 7 pacientes en los que se detectaron cicatrices renales, 5 presentaban fiebre de menos de 48 horas a su ingreso, coincidiendo este hallazgo con artículos recientes ¹⁸.

Objetivos secundarios

Al analizar exclusivamente a los **pacientes diagnosticados de PNA**, se observan diferencias respecto a hacerlo con la muestra completa.

En estos pacientes, los que desarrollan cicatrices tenían una edad media significativamente mayor (48 vs. 7,3 meses, $p < 0,01$) y más días de estancia hospitalaria (6 vs. 4, $p = 0,01$), comparados con los que no presentaron patología crónica en el seguimiento (ver tabla 19). Además, como se observa en la tabla 20, los biomarcadores plasmáticos se encuentran significativamente alterados, con grandes elevaciones entre los que acaban con cicatrices respecto a los que no las desarrollan. De hecho, los tres biomarcadores (PCR, PCT y MR-proADM) mostraron unas AUC ROC muy elevadas: 0,87, 0,92 y 0,92, respectivamente (ver tabla 22). Por tanto, sí existen diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de MR-proADM entre los pacientes diagnosticados con PNA y desarrollan cicatrices.

En cuanto a los resultados en orina, ni la MR-proADM urinaria ni los diferentes índices urinarios analizados presentaban diferencias significativas entre los pacientes con o sin cicatrices. Como se observa en la tabla 22, el AUC de la MR-proADM urinaria es de 0,75 (IC 0,53 – 0,90), la cual es aceptable desde el punto de vista estadístico, pero estos resultados no fueron significativos ($p = 0,07$). Los valores de esta molécula estaban más elevados en los pacientes que desarrollaron cicatrices, pero sin alcanzar significación estadística (2,41 nmol/l vs. 0,48 nmol/l, $p = 0,07$). Lo mismo sucede con los diferentes índices urinarios propuestos (ver tabla 20).

Estos resultados indican que al diagnosticar la PNA mediante una prueba de imagen, los biomarcadores estudiados ganan precisión a la hora de predecir cicatrices. Es decir, permitiría acotar mejor qué pacientes se beneficiarían del seguimiento a largo plazo para evaluar si desarrollan patología crónica. Por otro lado, esta actitud exige realizar DMSA durante el proceso agudo a todos los pacientes para poder diagnosticar con fiabilidad de PNA. Esto va en contra de los protocolos más actuales de ITU en pediatría ¹²⁰, incluido el adoptado en el centro en 2018 (ver anexo 7), donde cada vez se selecciona más a los pacientes a los que se les realiza gammagrafía en esta fase de la infección. Además, el objetivo del uso de biomarcadores en la ITU es, entre otros, evitar el uso de pruebas complementarias invasivas o que irradian en el paciente. En este caso, no se estaría logrando este objetivo.

Por otra parte, la MR-proADM urinaria, bien medida aislada o mediante diversos índices, no mejora su utilidad al seleccionar pacientes ya diagnosticados de PNA.

En cuanto a la **función renal y tubular**, en la tabla 24 se puede observar que la MR-proADM plasmática presenta una correlación negativa con el FGE (-0,23), aunque sin significación estadística, como tampoco se consigue en el caso de la edad (-0,05, $p=0,73$). Las únicas correlaciones significativas son las de la proteinuria y hematuria, aunque débiles (0,27 y 0,28, respectivamente, $p<0,05$ en ambas). Estos resultados se asemejan en parte a los encontrados en el estudio de Krintus *et al.*¹¹⁵ con 678 individuos sanos. Encuentran que los valores de MR-proADM se correlacionan negativamente con el filtrado glomerular (-0,26, $p<0,0001$) y positivamente con la edad (0,34, $p<0,0001$) y el índice de masa corporal (0,39, $p<0,0001$), aunque estas correlaciones sean débiles. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Smith *et al.*¹¹⁴ en 2009. Aunque en la presente muestra no se logre la significación estadística, sí parece que la MR-proADM plasmática tiene una correlación negativa débil con el FGE, indicando cierto componente de excreción renal. El hecho de que la MR-proADM urinaria tenga una mayor correlación positiva con la creatinina urinaria (0,68, $p<0,001$), así como con el sodio urinario (0,51, $p<0,01$), el potasio urinario (0,42, $p=0,016$), también orienta a esa excreción y a su relación con la función tubular.

En lo referido a la **combinación y comparación con otros biomarcadores**, como puede apreciarse en los resultados, la combinación de la MR-proADM en plasma con PCR no mejoró la precisión diagnóstica de PNA de los biomarcadores cuando se estudian de forma aislada (ver tabla 25).

Estos hallazgos son acordes a otros estudios en población pediátrica, donde la combinación con MR-proADM plasmática no parecía mejorar sustancialmente los resultados de los biomarcadores de forma aislada en patología aguda^{95,104}.

La combinación de PCR > 100 mg/l con MR-proADM plasmática >0,55 nmol/l sí parece mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos valores por separado a la hora de predecir cicatrices renales. Esto redundaría en la utilidad de la MR-proADM plasmática de predecir efectos adversos o evolución tórpida, sola o en combinación con otros marcadores, como ya se había comprobado en pacientes adultos con sepsis ingresados en UCI^{89,121} (ver tabla 26).

Interpretación de resultados

Estos resultados indican que un resultado inicial de MR-proADM en plasma realizado en el momento del diagnóstico de una ITU febril, puede dar a los facultativos información muy valiosa sobre la posible evolución tórpida y el pronóstico de algunos pacientes. Incluso podría reducir monitorizaciones en consultas externas y pruebas complementarias como la DSMA a los 9-12 meses en aquellos pacientes con valores normales al inicio del proceso clínico.

La discrepancia entre la falta de utilidad de la MR-proADM plasmática para detectar PNA y la excelente precisión que presenta en nuestro estudio para predecir desarrollo de cicatrices renales es sorprendente. A la hora de diseñar este estudio, de acuerdo con la literatura, se esperaban niveles mayores de MR-proADM en los pacientes con PNA, pero el complejo papel de la ADM en la infección aguda, hace que sea difícil interpretar los resultados.

La expresión génica de la ADM está estimulada por endotoxinas y por citoquinas bacterianas. Además, probablemente, su proteína de unión es el factor H del complemento, lo que sugiere que la ADM tiene una función bactericida y es un mediador inflamatorio ^{68,71,81-83}. En el caso de la PNA, el daño renal y la posterior evolución a cicatrices se sabe que se debe a la inflamación causada por la inmunidad primaria (como el sistema del complemento) en su ataque al patógeno ², aunque no están claros los factores locales que implican que un daño agudo evolucione a cicatrices renales. Viendo nuestros resultados, parece claro que la ADM juega un papel importante en el desarrollo de cicatrices renales, pero la relación entre esta molécula y el factor H no pueden explicarlo completamente.

La ADM es una molécula con un papel muy relevante en la sepsis, y su valoración mediante moléculas como la MR-proADM en plasma parece tener una gran utilidad en su diagnóstico, pronóstico y manejo ^{55,90,92}. Los estudios sugieren que la gran elevación de los valores de ADM en esta patología se debe a la inflamación y vasodilatación, en las que tiene un papel destacado, aún por determinar específicamente. Se piensa que es la liberación de citoquinas secundaria al shock séptico lo que estimularía la producción de ADM ^{71,105}. Es posible que en aquellos pacientes con PNA y que posteriormente desarrollan cicatrices exista un proceso inflamatorio más importante, con vasodilatación local, lo que aumentaría la secreción local de ADM (y la subsiguiente secreción equimolar de MR-proADM) y explicaría, en parte, por qué en esos pacientes la MR-proADM plasmática se encuentra significativamente elevada. Al revisar la tabla 20, los pacientes con PNA que posteriormente desarrollaron cicatrices presentaban

unos valores de MR-proADM el doble que los que no presentaron alteración gammagráfica en el seguimiento (0,48 vs. 1,07 nmol/l, $p < 0,01$). Esto también se aprecia con los otros biomarcadores, sugiriendo un importante proceso inflamatorio. Van der Starre *et al.* ¹⁰⁵ publicaron en 2014 un estudio donde observaban que niveles significativamente elevados de MR-proADM en pacientes adultos con ITU febril que presentaron posteriormente bacteriemia. Justifican estos resultados planteando la hipótesis de que la ADM es parte de la regulación de las citoquinas proinflamatorias gracias a su actividad antiinflamatoria.

En cuanto a su presencia en orina, en nuestro estudio, la MR-proADM urinaria está incrementada tanto en PNA como en cicatrices renales, lo que sería acorde a los estudios realizados por Kalman *et al.* ^{82,83} donde la ADM urinaria se incrementaba en ITU febril, y a la fisiopatología previamente descrita.

El hecho de que los diferentes índices urinarios propuestos no presenten cambios significativos puede deberse a que, en nuestra muestra, los pacientes con PNA y/o cicatrices presentaban FGE disminuido respecto a los pacientes sin afectación gammagráfica. Esto concuerda con los estudios donde la ADM plasmática se encuentra elevada en pacientes con filtrado glomerular disminuido ⁷⁷, asumiendo que la ADM se excreta vía glomerular preferentemente. Esta disminución del FGE podría alterar el filtrado y excreción normal de la ADM, dificultando su interpretación en la ITU, al ser esta una patología que puede alterar temporalmente la función renal.

A la hora de valorar la relación coste-efectividad de este biomarcador, cabe destacar que, en la actualidad en nuestro laboratorio, el precio de cada determinación de MR-proADM es de unos 25 euros, mientras que los de la PCT y PCR son de 8 y 0,5 euros por determinación, respectivamente. Esta diferencia se explica por lo novedoso y la escasa utilización en la actualidad de la MR-proADM. Es previsible que, si se generaliza su uso, los precios acaben igualándose.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio es la escasez de la muestra, ya que en el diseño del estudio se esperaba reclutar al doble de pacientes de los finalmente estudiados. Además, en 2017 se produjo en nuestro centro un cambio de protocolo respecto a la ITU febril (ver anexo 7), disminuyendo la edad de ingreso y limitando los pacientes a los que se podía realizar el estudio completo. Se pasó de un protocolo en el que a todo paciente menor de 2 años con ITU febril ingresaba y se le realizaba DMSA

en fase aguda y/o en el seguimiento, a otro en el que ese manejo estaba reservado a los menores de 6 meses. Viendo que la mediana de edad es, precisamente, de 6 meses, es deducible que en ese último año de estudio se perdieron un porcentaje no despreciable de pacientes que hubiesen dado mayor robustez estadística a los hallazgos.

Otra limitación importante es la falta de datos en algunos pacientes, aunque se mantuvieron en el estudio aquellos con al menos una de las muestras de MR-proADM recogidas. Esto impide el cálculo adecuado en todos los pacientes de los índices urinarios, función renal y tubular, así como una comparación completa de todos los datos. Además, 4 pacientes con diagnóstico de PNA se perdieron en el seguimiento a largo plazo, no pudiendo realizar DMSA en fase crónica. Las características analíticas de estos pacientes se detallan en la tabla 21, y en algunos de ellos es probable que, de haberse realizado, la DMSA de control mostrase cicatrices renales. De todas formas, tras el estudio del análisis estadístico, el escaso número de pacientes sin todos los datos recogidos no parece que pueda afectar a los resultados obtenidos. En las tablas 19 y 20, los resultados están establecidos para los pacientes que contaban con cada parámetro recogido y no sobre el total de la muestra.

También hay que destacar que los niveles de MR-proADM se establecían en el momento del diagnóstico. Esto impide conocer si la variación de sus niveles se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad, como sí se sabe que lo hacen la PCR y PCT. Actualmente se desconoce la cinética de la molécula en los procesos inflamatorios locales, aunque sí se sabe, por estudios en sepsis, que sus niveles comienzan a bajar con la mejoría de la enfermedad ¹²². En el estudio presentado, se desconoce en qué momento de la curva nos encontramos cuando se realiza la extracción de la muestra, sobre todo por no hacer determinaciones seriadas y comparar estos resultados con la evolución clínica. De todas formas, los hallazgos del trabajo muestran que un nivel basal en el momento del diagnóstico aporta al facultativo una información muy importante sobre la posible evolución tórpida de algunos pacientes, permitiendo implantar el tratamiento y seguimiento en ellos.

El hecho de que no se conozcan todos los detalles de su fisiopatología dificulta la interpretación de los resultados al estudiar una molécula como biomarcador. Se trata de una molécula cuyo descubrimiento es relativamente reciente ⁶⁵, en el que los estudios de aplicación clínica se iniciaron hace menos de dos décadas y que no llegan al centenar de publicaciones. Esto impide establecer una adecuada interpretación de los resultados, como sí se puede hacer en la PCR o PCT, moléculas mucho más veteranas y con

muchos más estudios a sus espaldas. Tampoco se dispone de valores de normalidad en pediatría. En este estudio se ha utilizado el punto de corte de normalidad en plasma del estudio recomendado por la casa comercial del analizador de la molécula ⁸⁸, aunque viendo los resultados de los estudios en población sana, es probable que en los niños los valores de normalidad sean menores, con la excepción de los recién nacidos ^{107,108}. En cuanto a sus valores en orina, a fecha del inicio del estudio, no existían publicaciones previas en las que se mencionase el análisis de la MR-proADM urinaria.

Fortalezas

Se trata del primer estudio realizado hasta la fecha sobre el valor de la MR-proADM en la ITU febril en población pediátrica. Esto marca un hito sobre el que apoyarse en futuros estudios en la materia.

El estudio se diseñó de forma minuciosa, basándose en una hipótesis admisible y creíble. De hecho, recibió el Premio de Investigación del centro en 2014 y su beca asociada, por dichos motivos. La recogida de datos implicó a numerosos facultativos y residentes del Servicio de Pediatría del centro durante los 3 años que se prolongó el estudio. Pese a ello, esta recogida de datos se realizó con rigor y exactitud, revisando todas las historias clínicas con posterioridad para su confirmación. Es importante destacar que los resultados del análisis de la MR-proADM no estaban disponibles durante la hospitalización ni el seguimiento de los pacientes, por lo que no fueron considerados en la toma de decisiones del manejo durante el episodio de infección aguda ni durante el seguimiento en consultas externas.

Aunque la muestra haya sido menor de la esperada, la n alcanzada y el análisis estadístico realizado informan de la robustez de los resultados y hacen que este estudio sea un punto de partida sólido y de interés para futuras investigaciones en la materia.

Como ya se ha mencionado, este es el primer estudio que analiza la MR-proADM en orina, realizado con el consentimiento de la casa comercial. Únicamente otro estudio posterior ha valorado este parámetro urinario ⁹⁴. La posibilidad de que un biomarcador pueda utilizarse en orina en la ITU febril es muy interesante. La muestra de orina, de forma general, se recoge de forma menos invasiva que la muestra de sangre. Además, en población pediátrica, para el diagnóstico de ITU es imprescindible esta recogida antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Aunque en este estudio no parece tener una utilidad clara, sí abre una vía de estudio muy interesante para futuras investigaciones.

El hecho de que una nueva molécula se una a otros biomarcadores de rutina en el estudio de la ITU febril, y que esta obtenga unos resultados tan buenos para predecir cicatrices renales, hace que su uso clínico conjunto permita clasificar adecuadamente a los pacientes en los que se necesitan más esfuerzos terapéuticos y de seguimiento y aquellos con bajo riesgo de evolución tórpida.

VI. CONCLUSIONES

1. La MR-proADM en plasma u orina no ha demostrado tener una buena validez diagnóstica para predecir afectación parenquimatosa aguda (PNA) en pacientes pediátricos diagnosticados de ITU febril. Esta validez es inferior a la de los otros biomarcadores estudiados, PCR y PCT.
2. La MR-proADM plasmática tiene utilidad como predictor de cicatrices renales en estos pacientes, con AUC no inferior a la de PCR y PCT.
3. Las concentraciones basales de MR-proADM plasmática se encuentran significativamente elevadas entre los pacientes con PNA que posteriormente desarrollan cicatrices renales, comparado con los que no las desarrollan.
4. Los niveles de MR-proADM en plasma u orina presentan una correlación levemente negativa, aunque no significativa, con el filtrado glomerular estimado. La MR-proADM urinaria presenta una correlación positiva y significativa con los iones y creatinina en orina.
5. La combinación de MR-proADM plasmática con otros biomarcadores como la PCR mejora la validez pronóstica de cicatrices de la MR-proADM plasmática, aunque no mejora la capacidad diagnóstica de PNA.
6. La MR-proADM se plantea como un péptido con gran interés para el estudio de ITU febril en población pediátrica, sobre todo por su capacidad de predecir cicatrices renales.

CONFLICTO DE INTERESES Y APOYO ECONÓMICO

El estudio ha recibido el premio de Ayudas a la Investigación en 2014 del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, recibiendo para el mismo la cantidad de 9.405 €.

El dinero se utilizó para sufragar los gastos de las determinaciones de MR-proADM y para la publicación del artículo en la revista BMC Pediatrics en junio de 2021.

La fuente de financiación no tuvo ningún papel en el diseño del estudio o su desarrollo, ni tampoco en la recogida, análisis o interpretación de datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del texto, ni en la decisión de publicación.

El autor y el resto de profesionales implicados en el estudio declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa Roman L. Infección urinaria. In: García-Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, editors. *Nefrología Pediátrica*. 2ª. Biblioteca Aula Médica (CEA Ediciones); 2006. p. 507–20.
2. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: An update. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):148–52.
3. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1998;87(5):549–52.
4. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guíasalud 2011 [en línea] [fecha de consulta: 20-VIII-2020]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/ITU/completa/index.html>.
5. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Urinary tract infection in under 16s : diagnosis and management. Nice [Internet]. 2018;(August 2007):1–27. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg54
6. Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991;66(2):232–4.
7. 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.
8. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–8.
9. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: A 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):342–4.
10. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C, Pérez Méndez C, Solís Sánchez G, Molina Cabañero JC, Lara Herguedas J, et al. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr*. 2007;67(5):461–8.
11. Shaikh, Nader; Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. 2021.
12. Benítez Fuentes R, Jiménez San Emeterio J. Infección del tracto urinario. *Pediatr Integr*. 2013;XVII(6):402–11.
13. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239–50.
14. Cheng C-H, Tsai M-H, Su L-H, Wang C-R, Lo W-C, Tsau Y-K, et al. Renal abscess in children: a 10-year clinical and radiologic experience in a tertiary medical center. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):1025–7.
15. Cheng CH, Tsau YK, Chen SY, Lin TY. Clinical courses of children with acute lobar nephronia correlated with computed tomographic patterns. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):300–3.
16. Seidel T, Kuwertz-Bröking E, Kaczmarek S, Kirschstein M, Frosch M, Bulla M, et al. Acute focal bacterial nephritis in 25 children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1897–901.
17. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: Time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):9–17.
18. Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol* [Internet]. 2019;15(6):598–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.09.010>
19. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084–91.
20. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*. 2015;136(1):e13–21.
21. Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *Br Med J*. 1990;300(6728):840–4.
22. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(4):339–45.
23. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J*. 1989;299(6701):703–6.

24. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: A meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):893–900.
25. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring with Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):949–52.
26. Navarro Torres M, Espinosa Roman L, Fernández Cambor C. Nefropatía cicatricial. In: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, editors. *Nefrología Pediátrica*. 2ª. Biblioteca Aula Médica (CEA Ediciones); 2006. p. 535–43.
27. Andreu A, Planells I, Planells I, Marco F, Martín Álvarez R, De La Torre F, et al. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;130(13):481–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13119488>
28. Meyrier A. Bacterial adherence and other virulence factor for urinary tract infection. 2021.
29. Murugapopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(3):349–57.
30. Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(1):26–38.
31. Källenius G, Svenson SB, Hultberg H, Möllby R, Helin I, Cedergren B, et al. Occurrence of P-Fimbriated *Escherichia Coli* in Urinary Tract Infections. *Lancet.* 1981;318(8260–8261):1369–72.
32. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin MS. Urinary tract infections: New insights into a common problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(952):83–6.
33. Anders HJ, Banas B, Schlöndorff D. Signaling Danger: Toll-Like Receptors and their Potential Roles in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(4):854–67.
34. Liszewski MK, Atkinson JP. Complement pathways.
35. Alexander JJ, Pickering MC, Haas M, Osawe I, Quigg RJ. Complement factor H limits immune complex deposition and prevents inflammation and scarring in glomeruli of mice with chronic serum sickness. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):52–7.
36. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol* [Internet]. 2019;108(69):56–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>
37. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Frendeus B, Godaly G, Gustafsson E, et al. The “innate” host response protects and damages the infected urinary tract. *Ann Med.* 2001;33(9):563–70.
38. Shaikh, Nader; Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In: *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer; 2020. p. 1–3. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors>
39. Sakulchit T, Goldman RD. Corticosteroids for renal scar prevention in children with acute pyelonephritis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):286–7.
40. Sharifian M, Zand RE, Ahmadi M, Ziaee SA, Mohkam M, Dalirani R, et al. Urinary adrenomedullin level in children with acute pyelonephritis before and after treatment. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(4):277–81.
41. Nevés T. Can postpyelonephritic renal scarring be prevented? *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):187–90.
42. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V., Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105–9.
43. Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):565–70.
44. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;11:54–61. Available from: www.cjasn.org

45. Pisacane A, Graziano L, Mazzarella G, Scarpellino B, Zona G. Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr.* 1992;120(1):87–9.
46. Excellence NI for H and C, NICE. Urinary tract infection in under 16s : diagnosis and management. Nice [Internet]. 2018;(August 2007):1–27. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg54
47. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis.
48. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA - J Am Med Assoc.* 2007;298(24):2895–904.
49. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: A review of experimental and clinical studies. *J Urol [Internet].* 1992;148(5 II):1726–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37014-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37014-3)
50. Goldraich NP, Goldraich IH, Unit PN, Nefrologia C De, Porto I. Pediatric Nephrology Practical pediatric nephrology Update on dimereaptosueeinie acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 1995;221–6.
51. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly R, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med.* 1999;29(2):160–74.
52. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: Is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child.* 2004;89(5):466–8.
53. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(2):153–6.
54. Freeman CW, Rehm PK, Lange EE De, Lancaster L, Iii JPM, Patrie JT, et al. Pediatric Renal Scarring. 2018;(April):869–75.
55. Valenzuela-sánchez F, Valenzuela-méndez B, Rodríguez-gutiérrez JF, Estella-garcía Á, González-garcía MÁ. New role of biomarkers : mid-regional pro-adrenomedullin , the biomarker of organ failure. 4(17).
56. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1002–6.
57. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MMG, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(9).
58. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Gervais A, Metin K, et al. Association of Procalcitonin With Acute Pyelonephritis and Renal Scars in Pediatric UTI. *Pediatrics.* 2013;131(5):870–9.
59. Bañuelos-Andrío L, Espino-Hernández M, Ruperez-Lucas M, Villar-del Campo MC, Romero-Carrasco CI, Rodríguez-Caravaca G. Utilidad de los parámetros analíticos en el manejo de los pacientes pediátricos con sospecha de pielonefritis aguda. ¿Es fiable la procalcitonina? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36(1):2–6.
60. Gleeson F, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991;66(11):1282–3.
61. Al Rushood M, Al-Eisa A, Al-Attiyah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *J Inflamm Res.* 2020;13:789–97.
62. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine.* 2006;36(5–6):276–82.
63. Lee JH, Yim HE, Yoo KH. Associations of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, anemia, and renal scarring in children with febrile urinary tract infections. *J Korean Med Sci.* 2020;35(10):1–14.
64. Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K. Urinary biomarkers for screening for renal scarring in children with febrile urinary tract infection: Pilot study. *J Urol [Internet].* 2015;194(3):766–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.04.091>
65. Kitamura K, Kangawa kenji, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Vol. 192, *Biochemical and*

- Biophysical Research Communications. 1993. p. 553–60.
66. Ishimitsu T, Makayasu K, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203:631–7.
 67. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci*. 2017;23(7–8):472–85.
 68. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21(2):138–67.
 69. Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and adrenomedullin-targeted therapy as treatment strategies relevant for sepsis. *Front Immunol*. 2018;9(FEB):1–14.
 70. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004;25(8):1369–72.
 71. M.Y. Cheung B, Tang F. Adrenomedullin: Exciting New Horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):4–17.
 72. Sogbe-Díaz ME, Díaz-López EE. Adrenomedulina en la fisiología y fisiopatología renales. *Invest Clin*. 2016;57:66–76.
 73. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J. Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides [Internet]*. 2011;32(7):1540–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.022>
 74. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatgei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: A pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):95–100.
 75. Pío R, Martínez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement Factor H Is a Serum-binding Protein for Adrenomedullin, and the Resulting Complex Modulates the Bioactivities of Both Partners. *J Biol Chem*. 2001;276(15):12292–300.
 76. Nishitani Y, Kubo A, Kaneko Y, Ono Y, Kurioka H, Kurooka K, et al. Increased urinary levels of adrenomedullin in patients with cystitis. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(4):772–7.
 77. Kubo A, Iwano M, Minamino N, Sato H, Nishino T, Hirata E, et al. Measurement of plasma and urinary adrenomedullin in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 1998;78(4):389–94.
 78. Nicholls MG, Lainchbury JG, Lewis LK, McGregor DO, Richards AM, Troughton RW, et al. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides*. 2001;22(11):1745–52.
 79. Samson WK. Proadrenomedullin-Derived Peptides. 1998;127(19):100–27.
 80. Weber J, Sachse J, Bergmann S, Sparwaßer A, Struck J, Bergmann A. Sandwich Immunoassay for Bioactive Plasma Adrenomedullin. *J Appl Lab Med An AACC Publ*. 2017;2(2):222–33.
 81. Dötsch J, Hänze J, Knüfer V, Steiß JO, Dittrich K, Seidel A, et al. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary-tract infection. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1686–9.
 82. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya O, Bakkaloğlu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with renal parenchymal scar and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1111–5.
 83. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya O, Bakkaloglu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology*. 2005;10(5):487–90.
 84. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823–9.
 85. Lorubbio M, Conti AA, Ognibene A. Midregional pro-adrenomedullin (MR-ProADM) reference values in serum. *Clin Biochem [Internet]*. 2018;53(December 2017):173–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.01.003>
 86. Suzuki Y, Itoh H, Katagiri F, Sato F, Kawasaki K, Sato Y, et al. Relationship between plasma mid-regional pro-adrenomedullin level and resistance to antihypertensive therapy in stable kidney transplant recipients. *Peptides [Internet]*. 2013;48:45–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.001>

87. Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides: Recommendations 1983. *Eur J Biochem.* 1984;138(1):9–37.
88. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR®. *Clin Biochem [Internet].* 2009;42(7–8):725–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.01.002>
89. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: Advantages from test combination. *Dis Markers.* 2015;2015.
90. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):816–24.
91. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: The multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care [Internet].* 2015;19(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1098-z>
92. Ojeda DA, Nguyen HB, Beillard NM, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid - regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care.* 2017;
93. Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and specificity of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, Midregional proatrial natriuretic peptide and midregional proadrenomedullin for distinguishing etiology and to assess severity in community-Acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016;11(11):1–14.
94. Florin TA, Ambroggio L, Shah SS, Ruddy RM, Nylen ES, Balmert L. Urinary Proadrenomedullin and Disease Severity in Children With Suspected Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):1070–5.
95. Benito J, Luaces-Cubells C, Mintegi S, Astobiza E, Martinez-Indart L, Valls-Lafont A, et al. Lack of value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 for prediction of severe bacterial infections in infants with fever without a source. *Eur J Pediatr.* 2013;172(11):1441–9.
96. Solé-ribalta A, Bobillo-pérez S, Valls A, Girona-alarcón M, Launes C, Cambra FJ, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. 2020;
97. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Lapa E Silva JR, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: Literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):472–82.
98. Cao Y, Xia Q, Chen C, Yang Y. Precursors of adrenomedullin, endothelin and atrial natriuretic peptide as diagnostic markers of neonatal infection. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(3):242–6.
99. Elmoutaleb ATA, Aly HA, Bayomy EM. Plasma Procalcitonin and Proadrenomedullin Concentrations as Predictive Markers for Early Onset Neonatal Sepsis. 2017;(January 2016).
100. Kannan R, Rao SS, Mithra P, Dhanashree B, Baliga S, Bhat KG. Diagnostic and Prognostic Validity of Proadrenomedullin among Neonates with Sepsis in Tertiary Care Hospitals of Southern India. *Int J Pediatr.* 2018;2018:1–5.
101. Fahmey SS, Mostafa H, Elhafeez NA, Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr.* 2018;61(5):156–9.
102. Bueno Campaña M, Rupérez Lucas M, Fernández Rincon A, Calvo C, Moran Roldan L, de la Morena Martínez R. Mid-regional pro-adrenomedullin could be a biomarker of severity in bronchiolitis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2018;107(8):1467–8.
103. Del S, Manuela R, Vanessa C, Laura B, Di P, Benedetta C, et al. Mid - regional - pro - adrenomedullin plasma levels are increased in obese adolescents. *Eur J Nutr.* 2015;
104. Míguez C, Tomatis Souverbielle C, Haro A, Guerrero G, Pérez-Egido L, García-Gamiz M, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med [Internet].* 2016;34(12):2298–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.032>

105. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):1048–54.
106. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, van der Starre WE, Delfos NM, Leyten EMS, et al. Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. *J Infect* [Internet]. 2018;77(1):18–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.007>
107. Miguel D, Prieto B, Costa M, Coto D, Alvarez F V. Cord blood plasma reference intervals for potential sepsis markers: Pro-adrenomedullin, pro-endothelin, and pro-atrial natriuretic peptide. *Clin Biochem* [Internet]. 2011;44(4):337–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.12.012>
108. Admaty D, Benzing J, Burkhardt T, Lapaire O, Hegi L, Szinnai G, et al. Plasma midregional proadrenomedullin in newborn infants: Impact of prematurity and perinatal infection. *Pediatr Res.* 2012;72(1):70–6.
109. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629–37.
110. Ckd DOF, Graded N. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):19–62.
111. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839–48.
112. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Pediatric Radiology Sonographical growth charts for kidney length and volume ***. *Statistics (Ber).* 1985;2:38–43.
113. Cavallazzi R, El-kersh K, Abu-atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. ScienceDirect Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(11):1569–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.018>
114. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin Chem.* 2009;55(8):1593–5.
115. Krintus M, Kozinski M, Braga F, Kubica J, Sypniewska G, Panteghini M. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):1161–8.
116. Peñalver Penedo R, Rupérez Lucas M, Álvarez-Sala Walther LA, Torregrosa Benavent A, Casas Losada ML, Bañuelos Andrio L, et al. MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1–8.
117. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. 2001;733–8.
118. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol.* 2009;181(1):290–8.
119. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics.* 2009;124(1):23–9.
120. González Rodríguez J, Justa Roldán M. Infecciones de las vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2022;(1):103–30. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion.pdf
121. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(5):1059–67.
122. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana K, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare.* 2018;6(3):110.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

Publicaciones:

- Peñalver Penedo, R., Rupérez Lucas, M., Álvarez-Sala Walther, L.A. et al. *MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children*. BMC Pediatr 21, 292 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02765-2>

Comunicaciones a congresos

- Peñalver Penedo R., Rupérez Lucas M., De la Morena Martínez R., Pérez-Somarriba Moreno M., Pérez Fernández E., Bañuelos Andrio L., Rebolledo Poves A. *Utilidad de la proadrenomedulina en pacientes pediátricos con infección febril del tracto urinario. Resultados preliminares*. XLII Congreso de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.
- Peñalver Penedo R., Rupérez Lucas M., Tejedor Jorge, A., Pérez Fernández E, Torregrosa Benavent A, Rebolledo Poves A, Casas Losada ML, Bañuelos Andrio L. *Utilidad de la proadrenomedulina plasmática y urinaria en pacientes pediátricos con infección febril del tracto urinario*. XLV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica. Ref: Med Clin (Barc). 2020;155(Espec Cong):1-16

RESEARCH ARTICLE

Open Access



MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children

Rafael Peñalver Penedo^{1*}, Marta Rupérez Lucas², Luis Antonio Álvarez-Sala Walther³, Alicia Torregrosa Benavent⁴, María Luisa Casas Losada⁴, Luis Bañuelos Andrio⁵, Ana Belén Rebolledo Poves⁶ and Mercedes Bueno Campaña²

Abstract

Background: Midregional-proadrenomedullin (MR-proADM) is a useful prognostic peptide in severe infectious pathologies in the adult population. However, there are no studies that analyze its utility in febrile urinary tract infection (fUTI) in children. An accurate biomarker would provide an early detection of patients with kidney damage, avoiding other invasive tests like renal scintigraphy scans. Our objective is to study the usefulness of MR-proADM as a biomarker of acute and chronic renal parenchymal damage in fUTI within the pediatric population.

Methods: A prospective cohort study was conducted in pediatric patients with fUTI between January 2015 and December 2018. Plasma and urine MR-proADM levels were measured at admission in addition to other laboratory parameters. After confirmation of fUTI, renal scintigraphy scans were performed during the acute and follow-up stages. A descriptive study has been carried out and sensitivity, specificity and ROC curves for MR-proADM, C-reactive protein, and procalcitonin were calculated.

Results: 62 pediatric patients (34 female) were enrolled. Scintigraphy showed acute pyelonephritis in 35 patients (56.5%). Of those patients, the median of plasmatic MR-proADM (P-MR-proADM) showed no differences compared to patients without pyelonephritis. 7 patients (11.3%) developed renal scars (RS). Their median P-MR-proADM levels were 1.07 nmol/L (IQR 0.66–1.59), while in patients without RS were 0.48 nmol/L (0.43–0.63) ($p < 0.01$). The AUC in this case was 0.92 (95% CI 0.77–0.99). We established an optimal cut-off point at 0.66 nmol/L with sensitivity 83.3% and specificity 81.8%.

Conclusion: MR-ProADM has demonstrated a poor ability to diagnose pyelonephritis in pediatric patients with fUTI. However, P-MR-proADM proved to be a very reliable biomarker for RS prediction.

Keywords: Proadrenomedullin, Biomarker, Urinary tract infection, Pediatric, Renal scarring

Background

Urinary tract infection is one of the most common infectious pathologies in infancy [1]. Although most have excellent prognosis, in case of renal parenchymal involvement,

defined as acute pyelonephritis (APN), it leads to increased associated morbidity. In up to 15% of these patients, parenchymal damage can be permanent, known as RS [2, 3], which may lead to developing proteinuria, high blood pressure and chronic renal failure in the future [4, 5].

Among the known risk factors for RS, the most relevant include the presence of vesicoureteral reflux, bladder dysfunction, previous nephropathies or APN, the type of pathogen, the time of symptom evolution, fever

* Correspondence: rpenalver@saludcastillayleon.es

¹Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara de Soria, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

higher than 39 °C, as well as a delayed initiation of the antibiotic treatment [6, 7].

Renal cortical scintigraphy with ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA scan) is the gold standard for the diagnosis of APN and RS [8, 9]. However, it is an invasive test, which radiates the patient and it is not available in all centers. On the other hand, there are biomarkers of parenchymal involvement like C-reactive protein (CRP) or procalcitonin (PCT), but none of them are sensitive and specific enough to replace DMSA scan [10–13]. For this reason, new molecules that can help with an early detection of those patients at risk of kidney damage continue to be researched [14, 15].

Adrenomedullin (ADM) is a vasoactive peptide isolated in 1993 with ubiquitous tissue distribution and gene expression. It works as an autocrine and paracrine hormone, and it is also found as a circulating hormone, free or bound to the complement factor H. Plasma levels of ADM are increased in various infectious, cardiovascular and renal impairment pathologies [16–18].

Due to its instability, determination of ADM is not appropriate for diagnostic assessment in routine clinical care. However, the MR-proADM has been identified as a stable and reliable indirect marker of ADM release, with equivalent plasmatic levels [19].

There are studies that have demonstrated the usefulness of MR-proADM as a prognostic biomarker in severe infectious pathologies in the adult population, such as sepsis, fUTI or severe community-acquired pneumonia [20–24]. However, studies analyzing their usefulness as a marker for severe infections in childhood are rare, while there are no such studies for fUTI [25–27].

The main objective of this study is to explore the diagnostic ability of MR-proADM in the APN in the pediatric population with fUTI and its possible prognostic value as a predictor of RS development, using DMSA scan as a reference test.

Secondary objectives are to compare the diagnostic accuracy of MR-proADM in fUTI with CRP and PCT using ROC curves, to combine biomarkers to improve their diagnostic ability, and to correlate MR-proADM levels with glomerular filtration rate and tubular function.

Methods

A prospective cohort study was developed in the Pediatrics Unit of the Fundación de Alcorcón University Hospital, a second-level hospital of the Region of Madrid, Spain. The study period covered from January 2015 to December 2018 and obtained the hospital's Research and Ethics Committee approval on 18 July 2013. Considering our hospital's previous admission of patients with fUTI, the estimates per year were of 45 patients.

Those pediatric patients diagnosed in the Emergency Room with suspected fUTI were included, upon permission of the children's parents or legal guardians through informed consent. All patients who met the exclusion criteria were not included in the study: to be older than 16 years old, to have a history of previous UTI, chronic diseases or CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract), or to have concomitant infections.

According to the center's protocol, patients' history and epidemiological data were collected at admission. An analytical study was conducted, urine culture was ordered and empirical antibiotic therapy was started. Blood count and plasma concentration of creatinine, electrolytes, CRP and PCT were measured. Urine dipsticks (Aution Sticks®, Arkray Europe) were used to determine nitrites, proteinuria, leukocyturia and hematuria (semi-quantitative results). In order to assess tubular function, urinary creatinine and electrolytes were measured and fractional excretion of sodium (FENa) was calculated. Glomerular filtration rate was estimated (eGFR) and adjusted using 2009 Schwartz formula [28, 29]. Samples of MR-proADM were collected in plasma and urine (P-MR-proADM and U-MR-proADM, respectively). They were centrifuged and stored at –80 °C in the center's biobank to be analyzed altogether in the last stage of the study. No plasma or urine samples were collected after admission or at the follow-up phase.

After positive urine culture confirmed fUTI, a nephrological ultrasound and a DMSA scan were made to all patients during the acute stage in order to detect possible malformations and renal parenchymal damage. 2–4 mCi of DMSA were injected intravenously, obtaining static images in posterior and oblique projection in gamma camera, at least 2 h after injection. APN and RS were defined as the presence of focal or diffuse areas of decreased isotope uptake. After hospital discharge, all patients were followed up. Since the absence of acute parenchymal damage allows to assume the absence of RS development [3], follow-up DMSA scans were only made in patients diagnosed with APN, and at least 9 months after the acute infection.

At the last stage of the study, stored MR-proADM samples from all patients enrolled were analyzed. The determination was made in EDTA plasma by sandwich-type fluorescence immunoassay (MR-proADM, Thermo Fisher Scientific-BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Germany). The quantification limit has been evaluated as 0.23 nmol/L [30].

There are currently no P-MR-proADM reference values established in the pediatric population, only in cord blood [31] and newborns [32]. Therefore, the cut-off value for P-MR-proADM of 0.55 nmol/L as p97.5 of normal was used, as it was established in the Caruhel's et al. study referred to in the manufacturer insert [33].

Although, as the manufacturer indicates, the test has not been validated to be used with urinary samples, we decided to also test MR-proADM in urine under the same conditions as in plasma samples. Also, normal values of U-MR-proADM have not been published in literature. For proper analysis and to be able to establish appropriate comparisons, different urinary indices were also established: U-MR-proADM / P-MR-proADM, U-MR-proADM / urinary creatinine, fractional excretion of MR-proADM (FEproADM).

Data analysis was performed using statistical packages SPSS 17 and STATA 14.

Quantitative variables were presented as median and interquartile range (IQR, p25-p75) and categorical data were expressed as absolute values and percentages. Univariate analysis was performed to compare both groups, those with and those without APN: Chi-squared test or Fisher test in case of categorical variable and non-parametric U Mann Whitney test in case of quantitative data. To evaluate the predictive accuracy of biochemical parameters, area under ROC curve (AUC) was estimated and binomial exact 95% confidence interval was calculated. The validity index of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and the utility index of positive (PPV) and negative predictive value (NPV) were estimated with 95% confidence interval for reported cut-off values. The same methods were used to analyze the predictive accuracy of biochemical parameters in RS diagnosis. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Samples were collected from 62 patients (34 female), with a median age of 7 months (IQR 2.5–11.3). *E. coli* was isolated in 57 (91.7%) urine cultures. Table 1 lists epidemiological, clinical and analytical data (including different biomarkers) of the total sample and subgroups with APN and RS.

35 patients (56.5%) were diagnosed with APN after DMSA scan in the acute stage. Among them, 7 patients with APN (22.6%) showed RS in scans performed at follow-up stage.

We found that the median P-MR-proADM in patients with and without APN was 0.59 nmol/L (IQR 0.45–0.72) and 0.63 nmol/L (0.53–0.83) (*p* = 0.25), respectively. In urine, the median values of U-MR-proADM in patients with APN were 0.56 nmol/L (IQR 0.19–0.82), while in patients without acute parenchymal damage were 0.23 nmol/L (0.14–0.50) (*p* = 0.044). We found no significant differences when analyzing the different urinary indexes (Table 1).

Figure 1 shows the ROC curves and the AUC of the different biomarkers in the acute phase. For P-MR-proADM, U-MR-proADM, CRP and PCT the AUC was 0.41 (95% CI 0.28–0.55), 0.67 (95% CI 0.51–0.79), 0.81

(95% CI 0.70–0.91) and 0.74 (95% CI 0.55–0.86), respectively. For the normal cut-off point of 0.55 nmol/L, P-MR-proADM had Se 53%, Sp 31.8%, PPV 53% and NPV 31.8%. We have not found an optimal cut-off point that improves the validity of this test. The combination of MR-proADM with other biomarkers also did not improve either the Se or Sp.

In the follow-up, DMSA scan was made in 31 of the patients with APN at the chronic stage. When studying patients with RS, the median P-MR-proADM at admission was 1.07 nmol/L (IQR 0.66–1.59), compared to 0.48 nmol/L (IQR 0.43–0.63) in those with normal scan (*p* < 0.002).

Figure 2 shows the ROC curves and AUC of the biomarkers analyzed in patients in the follow-up phase. The P-MR-proADM, CRP and PCT AUC in this case were 0.92 (95% CI 0.77–0.99), 0.87 (95% CI 0.70–0.96) and 0.92 (95% CI 0.70–1), respectively. For the normal cut-off point of 0.55 nmol/L, P-MR-proADM has PPV 20%, NPV 100% and Sp 47.8%. Setting 0.66 nmol/L as an optimal cut-off point, we obtain a Se of 83.3% and Sp of 81.8%.

With regard to U-MR-proADM, while the medians of both absolute values and different urinary indices in patients with RS were higher than in patients with normal DMSA scans, these differences were not significant in either case (Table 1). None of the RS patients had a normal eGFR at admission.

We observed that P-MR-proADM with eGFR and FENa had a Spearman correlation coefficient of – 0.120 (*p* = 0.38) and – 0.229 (*p* = 0.09), respectively. In the case of U-MR-proADM, the correlation coefficient was – 0.02 (*p* = 0.9) with the eGFR and – 0.1 (*p* = 0.5) with FENa. More correlations are detailed in Table 2. No significant differences were found between P-MR-proADM or U-MR-proADM and gender, nitrites or the pathogen.

None of the patients developed severe complications such as sepsis or bacteremia. After urine culture results, the antibiotic therapy was adjusted, fever disappeared in less than 72 h and complete recovery of the acute process was achieved in all cases. At the time of this study, none of the patients followed up have developed any complications.

Discussion

The main findings of our study are the poor ability of P-MR-proADM to diagnose APN in pediatric patients with fUTI, and its excellent prognostic capacity to predict RS development.

We have found significantly higher levels of P-MR-proADM in patients who subsequently developed RS. Furthermore, none of the patients who had normal levels (< 0.55 nmol/L) of P-MR-proADM at the time of diagnosis did develop RS in the follow-up phase.

Table 1 Clinical characteristics and analytical results of the sample

Characteristics	All (n = 62)	ACUTE DMSA			FOLLOW-UP DMSA		
		Normal (n = 25)	PN (n = 35)	p-value	Normal (n = 24)	RS (n = 7)	p-value
Age, months	6.9 (2.5–11.3)	4 (1.3–9.8)	9.1 (4.6–16.7)	< 0.01	7.3 (2.9–11.6)	48 (10.7–71.1)	< 0.01
Age > 6 months	34 (54.8)	10 (40)	24 (68.6)	0.03	14 (58.3)	7 (100)	0.07
Sex, female	34 (54.8)	12 (48)	22 (62.9)	0.3	13 (54.2)	6 (85.7)	0.2
Max. temp, °C	39.1 (38.5–39.7)	39 (38.3–39.8)	39.1 (38.5–39.8)	0.6	39.2 (38.5–39.8)	39.5 (39–40)	0.1
Fever at admission, hours	42 (24–90)	24 (12–48)	48 (24–96)	0.06	48 (24–96)	48 (24–72)	> 0.9
Hospital stay, days	4 (3–5)	3 (3–4)	4 (3–5)	0.2	4 (3–5)	6 (5–9)	0.01
Pathological US	18 (29)		18 (51.4)	< 0.001	9 (37.5)	6 (85.7)	0.04
Urine							
Leucocyturia \geq 75/mL	56 (90.3)	22 (88)	32 (94.1)	0.6	22 (95.7)	6 (85.7)	0.4
Proteinuria \geq 30 mg/dL	29 (46.8)	10 (40)	19 (55.9)	0.2	10 (43.5)	7 (100)	0.01
Hematuria \geq 20/ml	32 (51.6)	8 (32)	23 (67.6)	< 0.01	14 (60.9)	6 (85.7)	0.4
Nitrites	21 (33.9)	4 (16)	16 (47.1)	0.01	11 (47.8)	2 (28.6)	0.4
Sodium, nmol/L	20 (8.3–64.8)	9.5 (5–30.8)	25 (17–81.5)	0.02	24 (16–87)	25 (16–104.5)	0.9
Potassium, nmol/L	23.1 (13.9–36.4)	14.3 (11.7–29)	31.4 (20.1–37.6)	0.04	23.6 (16.1–35.2)	36.2 (29.5–55.6)	0.07
Creatinine, mg/dL	15 (10.3–32.8)	13 (5–25.9)	18.5 (13–41.3)	0.02	17 (13–26.8)	41.4 (11–94.1)	0.3
eGFR, ml/min/1.72 m ²	75.7 (57.8–89.7)	80.4 (55.7–89.6)	71.6 (58.5–89.5)	0.7	77.1 (60.1–95.2)	57.6 (51.3–67.7)	0.03
Pathological eGFR	28 (47.5)	9 (36)	19 (57.6)	0.1	11 (45.8)	6 (85.7)	< 0.01
Pathological FENa	9 (15.8)	2 (8.7)	7 (21.2)	0.3	6 (25)	1 (14.3)	0.06
Plasma							
Sodium, nmol/L	136 (135–138)	137 (135.3–138)	136 (134–138)	0.3	137 (135–138)	136 (134–138)	0.4
Potassium, nmol/L	4.4 (4.1–4.8)	4.5 (4.1–4.8)	4.3 (4–4.8)	0.6	4.4 (4.2–4.9)	3.9 (3.4–4.1)	0.001
Creatinine, mg/dL	0.37 (0.32–0.45)	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.33–0.49)	0.1	0.4 (0.3–0.4)	0.6 (0.5–0.9)	0.001
Leucocytes $\times 10^3$ /mL	17.2 (12.3–19.9)	12.8 (8.1–19)	19.1 (14.8–21.7)	< 0.01	19.2 (15–21.6)	19.5 (14.4–22.9)	0.9
Biomarkers							
CRP, mg/L	72.8 (23.4–104.9)	34 (11.6–75.6)	95.3 (68–160.8)	< 0.001	80.5 (50.4 - 108.5)	261.3 (99.6–301.5)	< 0.01
PCT, ng/mL	0.37 (0.15–2.09)	0.21 (0.1–0.86)	1.09 (0.37–12.24)	0.02	0.7 (0.2–4.7)	34.5 (7.2–59.1)	0.02
P-MR-proADM, nmol/L	0.62 (0.47–0.74)	0.63 (0.53–0.83)	0.59 (0.45–0.72)	0.3	0.48 (0.43–0.63)	1.07 (0.66–1.59)	< 0.01
P-MR-proADM > 0.55 nmol/L	34 (54.8)	15 (68.2)	17 (53.1)	0.3	7 (31.8)	6 (100)	< 0.01
U-MR-proADM, nmol/L	0.36 (0.17–0.74)	0.23 (0.14–0.5)	0.56 (0.19–0.82)	0.04	0.48 (0.19–0.74)	2.41 (0.33–4.30)	0.07
U-MR-proADM /UCr	0.37 (0.19–0.53)	0.37 (0.19–0.54)	0.32 (0.16–0.47)	0.8	0.22 (0.14–0.44)	0.44 (0.34–0.82)	0.09
FE MRproADM, %	1.85 (0.73–2.73)	1.56 (0.5–2.64)	1.94 (0.97–2.73)	0.5	1.32 (0.65–2.79)	2.43 (1.42–4.45)	0.3
MR-proADM U/P	0.53 (0.23–1.06)	0.35 (0.16–0.76)	0.84 (0.33–1.3)	0.08	0.74 (0.33–1.11)	0.79 (0.41–2.75)	0.4

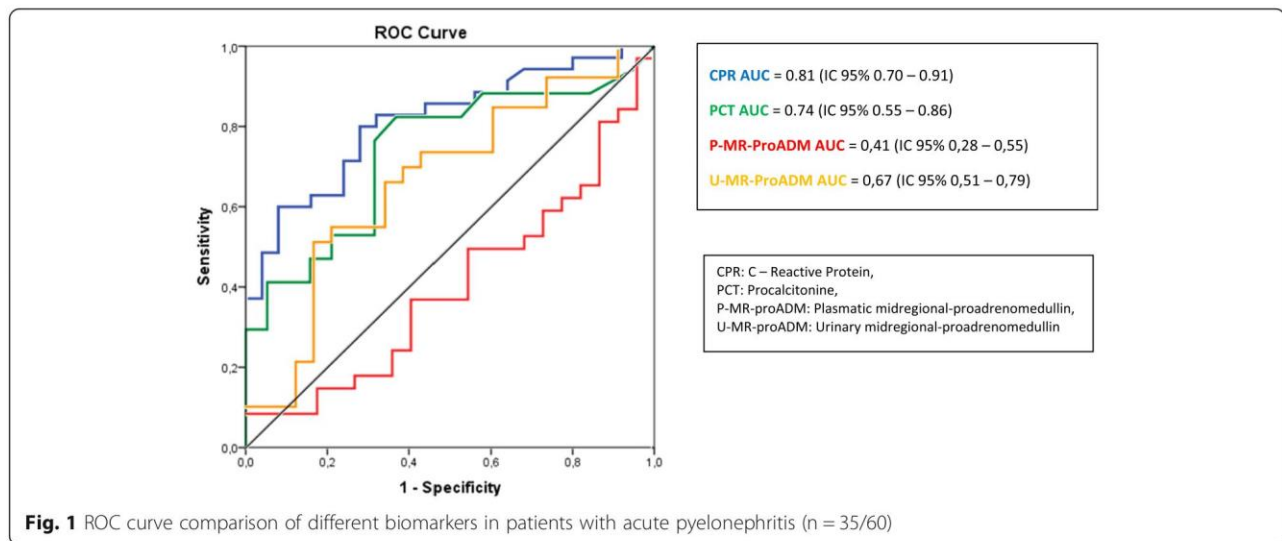
Data presented as median (interquartile range: P25-p75) or n (%)

DMSA: 99mTc dimercaptosuccinic acid scintigraphy, PN: Pyelonephritis, RS: renal scarring, US: ultrasonography, eGFR: estimated glomerular filtration rate, FENa: Fractional excretion of Sodium, CRP: C reactive protein, PCT: procalcitonine, P-MR-proADM: Plasmatic midregional-proadrenomedullin, U-MR-proADM: urinary midregional-proadrenomedullin, UCr: urinary creatinine, FE MRproADM: fractional excretion of MR-proADM

These findings show that a baseline level of P-MR-proADM at the time of diagnosis can provide the physician valuable information on the possible severe evolution and prognosis of some patients, avoiding thorough monitoring and control scans to those with normal figures at admission.

Even though we expected, according to literature, higher levels of P-MR-proADM in those patients with APN, the complex role of ADM in acute infection,

make it difficult to interpret the results. The fact that the gene expression of ADM is stimulated by endotoxins and bacterial cytokines, and that its binding protein is complement Factor H, allows us to assume that the ADM has an antibacterial and inflammation mediator role [18, 34, 35]. In the case of APN, kidney damage and subsequent evolution to RS are known to be due to inflammation caused by primary immunity (complement) in its attack on the pathogen [36], but



all the local factors involved have not been clarified yet. Given our results, it seems clear that ADM plays an important role in the development of renal scarring, but the relationship between ADM and Factor H alone does not fully explain our results [37]. We believe that more studies are needed to shed light on the function of ADM in pyelonephritis and renal scarring development.

Although urinary MR-proADM is increased in both APN and RS patients, which would be in line with Kalman’s studies with ADM [34, 37], the different urinary indices proposed do not show significant differences. It has been documented that an impaired renal function involves an elevation of MR-proADM plasma levels, suggesting glomerular filtration of the molecule [38, 39]. In our sample, patients with APN and RS had transiently decreased eGFR compared with patients without parenchymal damage, which could affect glomerular excretion of the molecule.

To our knowledge, this is the first prospective study focusing on the diagnostic and prognostic value of MR-proADM in children with fUTI, and making a comparison to currently available biomarkers like PCT and CRP.

One of the main limitations of the study is sample size, as the study design was estimated for 45 patients per year. Factors that reduced the estimated sample size include: reduction of the number of emergencies at the center, refusal of the parents to sign the informed consent, loss of biobank samples by incorrect labeling at the beginning of the study, loss of patients during the follow-up phase. In addition, in 2017 there was a change in the fUTI protocol at our center, limiting the indications for DMSA scan, thus, we had a decreasing number of patients to carry out a complete study. Another limitation is that the MR-proADM samples were only obtained at admission, making it impossible to assess the evolution of the molecule during the acute infection and follow-up phase.

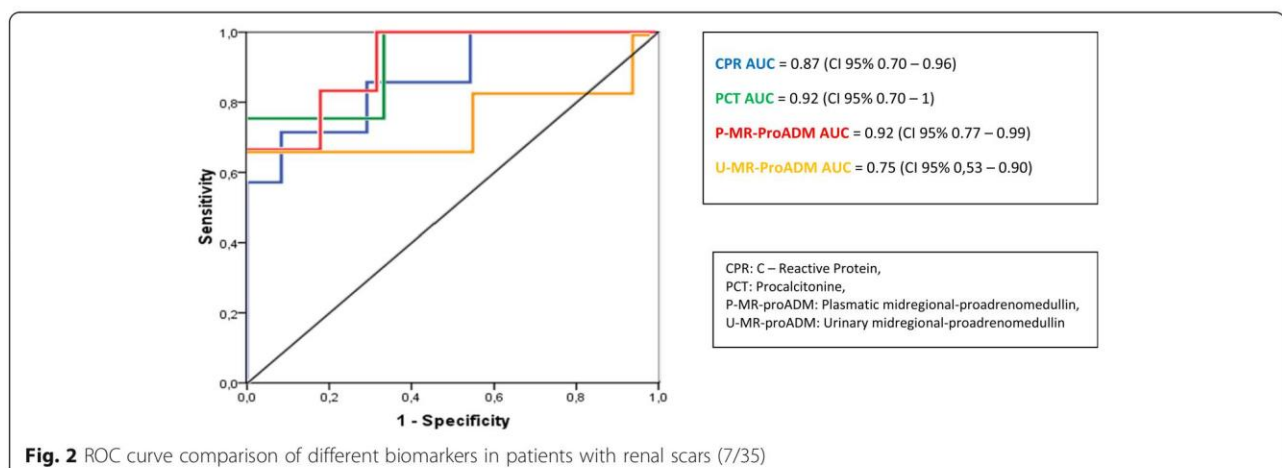


Table 2 Pearson correlation coefficients between P-MR-proADM and U-MR-proADM and different variables

Correlations	P-MR-proADM	p-value	U-MR-proADM	p-value
Age	0.587	< 0.01	0.828	< 0.01
Fever evolution at admission	-0.191	0.2	0.08	0.6
Hospital stay	0.430	0.001	0.492	< 0.001
Urine				
Leucocyturia	-0.162	0.2	-0.368	< 0.01
Proteinuria	0.195	0.2	0.195	0.2
Hematuria	0.227	0.1	0.126	0.4
Sodium	-0.70	0.7	-0.419	0.02
Potassium	-0.055	0.8	0.473	< 0.01
Creatinine	0.414	0.02	0.829	< 0.001
Plasma				
Sodium	-0.244	0.8	-0.293	< 0.05
Potassium	-0.325	< 0.05	-0.470	0.001
Creatinine	0.665	< 0.001	0.703	< 0.001
Leucocytes	-0.016	0.9	0.216	0.1
Biomarkers				
CRP, mg/L	0.581	< 0.001	0.621	< 0.001
PCT, ng/mL	0.556	0.01	0.693	< 0.001

CRP: C reactive protein, PCT: procalcitonine, P-MR-proADM: Plasmatic midregional-proadrenomedullin, U-MR-proADM: urinary midregional-proadrenomedullin

Conclusions

In our sample neither plasma nor urinary MR-ProADM has proved a better capacity than CRP or PCT to diagnose acute parenchymal damage in pediatric patients diagnosed with fUTI.

However, P-MR-ProADM does appear to have prognostic utility as a RS predictor, with AUC, Se and Sp similar to CRP and PCT.

We consider that MR-proADM is a peptide of great interest for the study of fUTI in the pediatric population, as it could have good potential as a predictor of RS, although more studies are needed to support our results.

Abbreviations

ADM: Adrenomedullin; APN: Acute Pyelonephritis; AUC: Area Under Curve; CRP: C-reactive protein; DMSA: ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid scintigraphy; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FENa: Fractional Excretion of Sodium; FE MRproADM: Fractional Excretion of MR-proADM; fUTI: febrile Urinary Tract Infection; IQR: Interquartile Range; MR-proADM: Mid-regional proadrenomedullin; NPV: negative predictive value; PCT: procalcitonine; P-MR-proADM: Plasmatic midregional-proadrenomedullin; PPV: positive predictive value; RS: renal scarring; Se: sensitivity; Sp: specificity; U-MR-proADM: urinary midregional-proadrenomedullin; UCr: urinary creatinine; US: ultrasonography; ROC Curve: Receiving Operating Characteristic Curve

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02765-2>.

Additional file 1.

Acknowledgments

To Elia Pérez Fernández, from the Research Unit of the Fundación Alcorcón University Hospital, for statistical analysis of the sample. To Blanca Galán Gozalo, from Valladolid University, for the translation.

Availability of data and material (data transparency)

All data generated or analysed during this study are included in this published article as supplementary file.

Authors' contributions

Conceptualization and Methodology: RPP, MRL, MBC; Formal analysis and investigation: RPP, MRL, MBC, EPF; Acquisition of data: RPP, ATB, MCL, LBA, ARP. Writing - original draft preparation: RPP; Writing - review and editing: RPP, MRL, MBC; Funding acquisition: MRL, MBC; Supervision: MRL, MBC, LASW.

Funding

The study received funding from the Research Aid Award in 2014 from the Fundación Alcorcón University Hospital, receiving the amount of 9405 euros to develop the study. The funder made no intervention at any step of the study.

Declarations

Consent to participate

written informed consent was obtained from legal guardians.

Ethics approval and consent to participate

this study obtained the Fundación de Alcorcón University Hospital's Research and Ethics approval on 18 July 2013.

Consent for publication

legal guardians of the patients signed informed consent regarding publishing their data and photographs.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author details

¹Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara de Soria, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. ²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain. ³Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Instituto de Investigaciones Sanitarias Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain. ⁵Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain. ⁶Biobanco, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain.

Received: 19 February 2021 Accepted: 2 June 2021

Published online: 29 June 2021

References

- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122>.
- Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019;15(6):598–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.09.010>.
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6):1084–91. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0685>.
- Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J*. 1989;299(6701):703–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6701.703>.
- Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(4):339–45. <https://doi.org/10.1001/archpedi.154.4.339>.
- Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):565–70. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1614-3>.
- Shaikh, Nader; Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2020. p. 1–3. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors>. Accessed Nov 2020.
- Goldraich NP, Goldraich IH, Unit PN, De Nefrologia C, Porto I. Pediatric nephrology practical pediatric nephrology update on dimereaptosueinie acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(2):221–6. <https://doi.org/10.1007/BF00860755>.
- Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly R, et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med*. 1999;29(2):160–74. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(99\)80006-3](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(99)80006-3).
- Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):1002–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0465-7>.
- Fernandez-A, Nikfar R, Romanello C, Gervais A, Metin K, Bressan S, et al. Association of Procalcitonin with Acute Pyelonephritis and Renal Scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131(5):X5–5.
- Bañuelos-Andrío L, Espino-Hernández M, Ruperez-Lucas M, Villar-del Campo MC, Romero-Carrasco CI, Rodríguez-Caravaca G. Utilidad de los parámetros analíticos en el manejo de los pacientes pediátricos con sospecha de pielonefritis aguda. ¿Es fiable la procalcitonina? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(1):2–6. <https://doi.org/10.1016/j.jremn.2016.05.006>.
- Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2017(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009185.pub2>.
- Lee JH, Yim HE, Yoo KH. Associations of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, anemia, and renal scarring in children with febrile urinary tract infections. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):1–14.
- Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K. Urinary biomarkers for screening for renal scarring in children with febrile urinary tract infection: pilot study. *J Urol*. 2015;194(3):766–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.04.091>.
- Samson WK. Proadrenomedullin-Derived Peptides. 1998;127(19):100–27. <https://doi.org/10.1006/frne.1998.0164>.
- Pio R, Martínez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for Adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem*. 2001;276(15):12292–300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007822200>.
- Cheung BMY, Tang F. Adrenomedullin: exciting new horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):4–17. <https://doi.org/10.2174/187221412799015263>.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823–9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051110>.
- Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respir Med*. 2014;108(11):1569–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.018>.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Midregional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):816–24.
- Litke A, Bossart R, Regez K, Schild U, Guglielmetti M, Conca A, et al. The potential impact of biomarker-guided triage decisions for patients with urinary tract infections. *Infection*. 2013;41(4):799–809. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0423-1>.
- Stalenhoef JE, Van Nieuwkoop C, Wilson DC, Van Der Starre WE, Van Der Reijden TJK, Delfos NM, et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–10.
- Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: A prospective study. *Crit Care*. 2013;17(5):1–9.
- Bueno Campaña M, Rupérez Lucas M, Fernández Rincón A, Calvo C, Moran Roldán L, de la Morena Martínez R. Mid-regional pro-adrenomedullin could be a biomarker of severity in bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1467–8. <https://doi.org/10.1111/apa.14346>.
- Kannan R, Rao SS, Mithra P, Dhanashree B, Baliga S, Bhat KG. Diagnostic and prognostic validity of Proadrenomedullin among neonates with Sepsis in tertiary care hospitals of southern India. *Int J Pediatr*. 2018;2018:1–5. <https://doi.org/10.1155/2018/7908148>.
- Elmoutaleb ATA, Aly HA, Bayomy EM, Abdelhamed MR, Esmael NF. Plasma Procalcitonin and Proadrenomedullin concentrations as predictive markers for early onset neonatal Sepsis. *Am J Biochem*. 2016;6(1):6–15.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>.
- Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, De Francisco ALM, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006;26(6):658–65.
- BRAHMS MR-proADM KRYPTOR. Instruction for Use (version R10en). 18–1–2010. [Internet]. Thermo Fisher; 2010. Available from: <https://www.mrproad.com/>. Accessed Mar 2020.
- Miguel D, Prieto B, Costa M, Coto D, Alvarez FV. Cord blood plasma reference intervals for potential sepsis markers: Pro-adrenomedullin, pro-endothelin, and pro-atrial natriuretic peptide. *Clin Biochem*. 2011;44(4):337–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.12.012>.
- Admaty D, Benzing J, Burkhardt T, Lapaire O, Hegi L, Szinnai G, et al. Plasma midregional proadrenomedullin in newborn infants: impact of prematurity and perinatal infection. *Pediatr Res*. 2012;72(1):70–6. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.38>.
- Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR®. *Clin Biochem*. 2009;42(7–8):725–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.01.002>.
- Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya O, Bakaloglu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology*. 2005;10(5):487–90. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00468.x>.

35. Dötsch J, Hänze J, Knüfer V, Steiß JO, Dittrich K, Seidel A, et al. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary-tract infection. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1686–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.7.1686>.
36. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):148–52. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000193276.39495.0d>.
37. Sim RB, Ferluga J, Al-Rashidi H, Abbow H, Schwaeble W, Kishore U. Complement factor H in its alternative identity as adrenomedullin-binding protein 1. *Mol Immunol*. 2015;68(1):45–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.06.006>.
38. Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Özkaya O, Bakkaloğlu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with renal parenchymal scar and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1111–5. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1895-8>.
39. Suzuki Y, Itoh H, Katagiri F, Sato F, Kawasaki K, Sato Y, et al. Relationship between plasma mid-regional pro-adrenomedullin level and resistance to antihypertensive therapy in stable kidney transplant recipients. *Peptides*. 2013;48:45–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.001>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)





Junta Directiva

Presidente

Víctor M. García Nieto

Secretaria

Montserrat Antón Gamero

Tesorero

Benito Amil Pérez

Vocales

Ángel Alonso Melgar

David González Rodríguez

Comité Organizador

Presidente

Mar Espino Hernández

Vocales

Teresa Alarcón

Pablo Bello

Adoración Granados

Beatriz Huertas

M^a Teresa Penela

Rafael Peñalver

Azucena Retuerta

Marta Rupérez

Carmen Vázquez

Comité Científico

Cristina Aparicio

José Avilla

José M^a Cea

Angustias Fernández

Carlos García Vao

Mar Espino Hernández

Elvira Izquierdo

Carmen de Lucas

Julia Vara Martín

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Comité Científico certifica que los autores

Peñalver Penedo R¹, Rupérez Lucas M², De la Morena Martínez R²,
Pérez-Somarrriba Moreno M², Pérez Fernández E³, Bañuelos Andrio L⁴, Rebolledo A⁵,
Casas Losada ML⁶. ¹Servicio de Pediatría. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid.
²Servicio de Pediatría, ³Unidad de Investigación, ⁴Servicio de Medicina Nuclear, ⁵Biobanco,
⁶Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

han participado con la comunicación oral titulada:

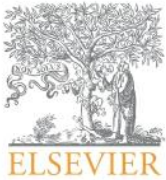
**Utilidad de la proadrenomedulina en pacientes pediátricos con infección febril del tracto
urinario. Resultados preliminares.**

en el

XLII Congreso de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica,
celebrado los días 17, 18, 19 y 20 de mayo de 2017 en Madrid.

Firmado:

Dra. Mar Espino Hernández
Presidente Comité Científico



Comunicaciones orales

XLV CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

A Coruña, diciembre de 2020

Sesión 1

1. ¿SON FIABLES LAS FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA?

Fátima Eulalia Fraga Bilbao¹, Raquel Ternero Asenjo¹, Natalia Negrín Mena², Guillermo Agreda Lizalde³, Sergio Luis Lima⁴, Ana Vinuesa Jaca⁵, Víctor Manuel García Nieto⁶, Esteban Porrini⁷

¹Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. ²UCICEC, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ³Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y neonatales, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. ⁴Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁵Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. ⁷Universidad de La Laguna, Tenerife.

Objetivos: La evaluación de la función renal en niños se vale de fórmulas de estimación basadas en creatinina y/o cistatina C. En adultos, el error medio de las fórmulas es del $\pm 30\%$. En pediatría la magnitud de este error se desconoce. Analizamos el error de un grupo de fórmulas en niños a los que se les midió la función renal con el aclaramiento de iohexol.

Métodos: Medición de la función renal (aclaramiento de iohexol): descrito por el Laboratorio de Función Renal (<https://lfr.ecihucan.es/>). La mañana del procedimiento se inyectan 5 ml de OMIPAQUE 300 (Iohexol) en una vena periférica y posteriormente se toman muestras para calcular el aclaramiento y la función renal. Las muestras se sacan por punción indolora del pulpejo del dedo y depositados en papel según la técnica del DBS (dried blood spots). Estimación de la función renal: 9 fórmulas que utilizan creatinina y/o cistatina C (tabla) en un grupo de 52 niños. Estadística: calculamos el Total De-

viation Index (TDI), que indica los límites que incluyen al 90% de las estimaciones de la función renal. Por ejemplo, un TDI de 70 indica que la mayoría de las estimaciones varían entre un +70% y un -70% de la función renal real. Un TDI aceptable sería del 10% donde la mayoría de las estimaciones tienen un error del $\pm 10\%$.

Resultados: El TDI promedio de las fórmulas fue de 50% (42% Pottel, 62% Gao). Es decir que el error de las fórmulas tiene una variabilidad media del $\pm 50\%$ de la función renal medida. La tabla muestra ejemplos de este error en 8 niños.

Conclusiones: El error de las fórmulas es amplio, frecuente y aleatorio, lo que limita su utilidad clínica.

2. ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A DIFERENTES GRUPOS FARMACOLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICODEPENDIENTE

Ana Vinuesa Jaca¹, Pedro Arango Sancho¹, Lina Catherine Hernández Zúñiga¹, Elena Codina Sampera¹, Yolanda Calzada Baños¹, Víctor López Báez¹, Noemí Magro Benito², Álvaro Madrid Aris¹

¹Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ²Consorci Sanitari de Terrassa.

Objetivos: Estudiar la efectividad y la persistencia sin brote de los diferentes grupos de tratamiento en pacientes afectos de síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD) en una cohorte de 107 pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente (2011-2019) que han recibido tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (CF), micofenolato (MMF), ciclosporina (CyA), rituximab (RTX) y/o ofatumumab (OFA), estableciendo grupos homogéneos en función del nº de fármacos recibidos y del orden de introducción de estos, definiendo con ello 7 grupos. En el grupo 1 aquellos que solo recibieron CF. El grupo 2a son

Aclaramiento iohexol (ml/min/1,73 m ²)	Schwartz 2009	GAO 2013	Pottel 2012	Pottel 2017	Berg 2015	Grubb 2014	Pottel C 2017	Chechade 2014	CKiD 2012
127	72	80	75	112	123	115	90	83	87
91	76	80	75	111	121	115	90	81	78
89	54	61	49	83	85	82	61	65	68
65	107	102	86	80	81	98	83	89	82
42	45	44	42	60	57	75	49	43	44
38	53	60	63	45	41	39	53	48	45

tardío, hipocalcemia y/o hipomagnesemia. La mediana de tiempo de seguimiento fue 12,5 (6-26) años. Los pacientes presentaron una mejoría estadísticamente significativa de peso y talla a lo largo de la evolución. El número de pacientes con litiasis/nefrocalcinosis se mantuvo similar a lo largo de la evolución (15%), y el número de pacientes con hipocalciuria/hipomagnesemia aumentó significativamente al final del estudio (25%). Un 20% presentó ERC al final del estudio, los factores relacionados con el desarrollo de ERC fueron la edad al diagnóstico (> 2 años), el tiempo de evolución y la dosis de indometacina ($p < 0,05$). El tipo variante más frecuente en el gen *CLCNKB* fue la *missense*. Entre ellas la Ala204Thr fue la más frecuente, hallándose en tres cuartas partes del total de la cohorte y la mayoría de ellos eran españoles. En nuestra cohorte no se halló ninguna correlación genotipo-fenotipo.

Conclusiones: El desarrollo del diagnóstico molecular ha permitido mejorar el conocimiento y manejo del SBIII. La etiología del desarrollo de ERC es multifactorial, donde tanto los mecanismos fisiopatológicos, las características moleculares como los efectos secundarios del tratamiento están involucrados. Además, el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento mejora el pronóstico de estos pacientes.

20. UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL FGF23 PLASMÁTICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOFOSFATEMIA RENAL DE CAUSA GENÉTICA

Sara Chocron de Benzaquen¹, Marina Giralt Arnaiz², Roser Ferrer Costa², Gema Ariceta Iraola¹

¹Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital M-I Vall d'Hebron, Barcelona. ²Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorios Clínicos, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Las principales entidades que cursan con hipofosfatemia renal de origen genético son el raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X (RHX) y el síndrome de Fanconi (SF). Ambas se presentan con hipofosfatemia secundaria al exceso de fosfato (P) urinario mediado por mecanismos etiopatogénicos diferentes: en el RHFX la pérdida renal de P resulta del aumento plasmático de la hormona FGF23, mientras en el SF es independiente de la misma. Existe escasa información sobre el valor de la medición del FGF23 en el diagnóstico diferencial inicial de los pacientes con hipofosfatemia renal.

Objetivos: Determinar si la medición del FGF23 plasmático es orientadora para el diagnóstico diferencial inicial de los pacientes con hipofosfatemia de origen renal.

Métodos: Estudio transversal en 2 grupos de pacientes: 1) pacientes con diagnóstico de RHFX confirmado genéticamente y 2) pacientes con síndrome de Fanconi secundario. Se incluyeron 9 pacientes con RHFX (6 mujeres, 3 varones; $10,8 \pm 6,7$ años) y 9 pacientes con SF secundario (4 mujeres, 5 varones; $9,9 \pm 5,2$ años), 5 de ellos con cistinosis y un paciente con cada uno de los siguientes diagnósticos: síndrome de Lowe, enfermedad de Dent, mutación HNF4A y Síndrome de la artrogriposis renal colestasis. Todos recibían suplementos orales de fosfato y análogos activos de la vitamina D. Se excluyó una paciente tratada con burosumab. El polipéptido FGF23 (intacto) se midió por un inmunoensayo quimioluminiscente en el equipo Liaison XL de Diasorin® (valores de referencia para este ensayo 23,2-95,4 ng/L).

Resultados: Se observó una hipofosfatemia más severa en los pacientes con RHFX respecto a los del SF: $2,55 \pm 0,50$ mg/dL vs $3,97 \pm 0,68$ mg/dL ($p < 0,001$). Esta diferencia se asoció a una pérdida mayor de P por orina: la ratio de reabsorción tubular máxima de P para el filtrado glomerular (TmP/GFR) en RHFX fue $1,83 \pm 0,18$ vs $2,60 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). El nivel plasmático de FGF23 en pacientes con RHFX fue de $146,2 \pm 69,2$ ng/L vs $29,5 \pm 15,0$ ng/L en pacientes con SF, encontrándose diferencias significativas ($p < 0,001$). 5 pacientes con RHFX presentaron elevación de la parathormona con normocalcemia, hallazgo no detectado en los pacientes con SF.

Conclusiones: La medición de los niveles de FGF23 puede constituir una herramienta útil para facilitar el diagnóstico diferencial de la hipofosfatemia renal permitiendo identificar a los RHFX.

21. UTILIDAD DE LA PROADRENOMEDULINA PLASMÁTICA Y URINARIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN FEBRIL DEL TRACTO URINARIO

Rafael Peñalver Penedo¹, Marta Rupérez Lucas², Alberto Tejedor Jorge³, Elia Perez Fernández², Alicia Torregrosa Benavent², Ana Rebolledo Poves², Luis Bañuelos Andrio², María Luisa Casas Losada²

¹Centro de Salud de Almazán, Soria. ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivos: La determinación plasmática de la midregional-proadrenomedulina (MR-proADM) ha demostrado ser un biomarcador pronóstico en patologías infecciosas graves en población adulta. Sin embargo, en la infancia apenas existen estudios que analicen su relación como marcador de afectación parenquimatosa renal en la infección urinaria. Nuestro objetivo es estudiar la utilidad de la MR-proADM como biomarcador de afectación parenquimatosa aguda y crónica en la infección del tracto urinario febril (ITUF) en población pediátrica.

Métodos: Se ha realizado un estudio de cohorte en pacientes pediátricos con diagnóstico de ITUF que acudieron a nuestro centro hospitalario entre enero de 2015 y diciembre de 2018. Se determinaron los niveles de MR-proADM en plasma y orina, además de otros parámetros de laboratorio (PCR, PCT, bioquímica urinaria, entre otros). Tras confirmación de la ITUF se realizó una gammagrafía en fase aguda para objetivar afectación parenquimatosa renal y en fase crónica para determinar cicatrices renales. Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, así como cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E) y trazado de curvas ROC para las diferentes determinaciones.

Resultados: Se recogieron muestras de 62 pacientes (34 mujeres) con una mediana de edad de 7 meses. El 56,5% de los pacientes tuvieron una gammagrafía en fase aguda patológica. En estos pacientes los valores medios de MR-proADM en plasma y orina, así como los diferentes índices urinarios, no variaron de forma significativa respecto a los que tuvieron gammagrafía normal. El área bajo la curva (AUC) para MR-proADM plasmática fue de 0,40. Un 12,9% de los pacientes presentaron cicatrices renales en la gammagrafía en fase crónica. En ellos, la MR-proADM plasmática sí se elevó de forma significativa respecto a los que no las presentaron (mediana 0,85 vs 0,57 nmol/L, $p = 0,004$), con una S de 86% y E de 71% para un valor de 0,66 nmol/L. El AUC en este caso fue de 0,84, similar a PCR y PCT.

Conclusiones: En nuestra muestra la MR-proADM en plasma u orina no ha demostrado tener mejor validez diagnóstica que PCR o PCT en la fase aguda de la ITUF en pacientes pediátricos. Sin embargo, en nuestra muestra, la MR-proADM en plasma sí parece tener utilidad como predictor de cicatrices renales, con un AUC, S y E similares a las de PCR y PCT.

22. PATRÓN DE AISLAMIENTO BACTERIANO Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE UROCULTIVOS POSITIVOS OBTENIDOS DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Lucas Ramón Díaz Anadón¹, Laura Villa Bajo², Alba Megido Armada¹, Sara Fernández Castiñeira¹, Flor Ángel Ordóñez Álvarez¹, Fernando Santos Rodríguez¹

¹AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Objetivos: Revisar los microorganismos aislados en cultivos de orina obtenidos de una población pediátrica en un período de 5 años, analizando su perfil de sensibilidad frente a antibióticos de uso habitual.

ANEXOS

ANEXO 1. NOMENCLATURA DE AMINOÁCIDOS

Según IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (1983) ⁸⁷

AMINOÁCIDO	CÓDIGO DE TRES LETRAS	CÓDIGO DE UNA LETRA
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido Aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Ácido Glutámico	Glu	E
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Aprobado por el CEIC del HUFA a fecha 18/07/2013)

Con esta información se le invita a tomar parte en un estudio clínico destinado a evaluar si mediante la medición de un marcador (MR-proADM) en sangre podemos saber si se ha afectado el tejido del riñón cuando se produce una infección de orina.

Antes de que tome una decisión, nos gustaría informarle sobre por qué se está realizando el estudio y que conlleva su participación. Por favor tómese tiempo en leer esta información y no dude en preguntarnos si tiene alguna duda.

¿QUÉ ES LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO?

La infección urinaria se define como la presencia de bacterias multiplicándose activamente (y en número significativo) en la orina, acompañada o no de síntomas generales de infección (fiebre, malestar...) y/o de manifestaciones uretero-vesicales (molestias al orinar, urgencia miccional).

Está causada por gérmenes que habitan en el intestino y que viajan hasta la zona perianal. De allí pueden ascender a la vejiga por la uretra y llegar hasta los riñones. Estos gérmenes son los que identificamos en el cultivo de orina que realizaremos a su hijo.

Si la infección afecta al tejido del riñón se habla de pielonefritis aguda o infección urinaria de vías altas, sin embargo, si la alteración se produce a nivel de la vejiga o de la uretra, hablamos de infección de vías bajas, cistitis o uretritis respectivamente.

En un pequeño porcentaje de casos, la afectación del tejido del riñón (o pielonefritis) puede producir una cicatriz en el mismo, secuela que podría llegar a afectar su normal funcionamiento.

¿CÓMO SE MANIFIESTA LA INFECCION DE ORINA?

La clínica varía en función de la edad del niño: en el periodo neonatal se manifiesta por afectación del estado general e ictericia, en lactantes por fiebre o “décimas” sin causa aparente, rechazo de tomas, irritabilidad o vómitos; y en niños mayores, por dolor de espalda y escozor o picor al orinar.

Los síntomas nos pueden ayudar a diferenciar entre la infección urinaria de vías altas (más frecuente en el niño pequeño) con fiebre alta y afectación del estado general, de las infecciones de vías bajas (más frecuentes en niños mayores) que suele presentar solo síntomas miccionales. Para el diagnóstico definitivo del lugar de afectación son necesarias pruebas de imagen como la gammagrafía renal, que valora como el riñón capta un contraste inyectado al niño lo que nos permite saber si finalmente se ha visto afectado por la infección.

En definitiva, no en todas las infecciones de orina se afecta el tejido del riñón, la clínica no siempre nos permite distinguirlo y esto es importante saberlo porque el manejo y el pronóstico son diferentes en uno y otro caso.

¿CUÁL ES SU TRATAMIENTO?

El tratamiento de la infección urinaria debe ser lo más precoz posible para prevenir el daño definitivo del riñón (cicatrices) y aliviar los posibles síntomas.

Por un lado, el tratamiento será sintomático, de manera que aseguremos una adecuada hidratación, y analgésicos y antitérmicos que alivien el dolor y la fiebre. También será necesario un tratamiento específico encaminado a eliminar dichas bacterias de la orina que consiste en la administración de antibióticos apropiados para los gérmenes encontrados en el cultivo de orina.

La vía de administración del fármaco puede ser oral o a través de una vena. La elección de una vía u otra va a depender de varios factores como el estado del niño, la edad, presencia de fiebre, de vómitos, etc., y del lugar de afectación. También la duración del tratamiento va a ser variable. Desde 7 días en los niños con infecciones de vías bajas hasta 14 en aquellos con infecciones de vías altas.

Para ayudar a funcionar al riñón adecuadamente, a veces es preciso, hidratar al niño de manera más intensa, sobre todo si está vomitando y con fiebre, por lo que, a menudo es necesario utilizar sueroterapia intravenosa para ello.

¿POR QUE ORGANIZAR UN ESTUDIO DE ESTAS CARACTERISTICAS?

Las infecciones urinarias si no se tratan adecuadamente y si son muy recurrentes pueden alterar el correcto funcionamiento del riñón en la vida adulta, pudiendo dar lugar a hipertensión, a mal crecimiento del riñón y a una posible insuficiencia renal crónica. Lo que pretendemos con este estudio es determinar si los valores en sangre del marcador a estudiar nos van a permitir saber que pacientes presentan afectación del tejido del riñón, y en consecuencia tienen más riesgo de desarrollar cicatrices y alteración de la función renal. Si dispusiéramos de un marcador que nos permitiera saber esto desde el principio podríamos reconocer mejor a los pacientes que tienen más riesgo de desarrollar cicatrices, y de presentar peor evolución. Se podría evitar la realización de pruebas innecesarias (como la gammagrafía), el ingreso o tratamientos y seguimientos prolongados en aquellos casos en los que se tratara solo de una infección de vías bajas. Nuestro objetivo es intentar determinar si el parámetro que vamos a analizar en sangre cumpliría esta función.

¿QUÉ IMPLICA ESTE ESTUDIO?

Si en su visita a urgencias su hijo es diagnosticado de infección urinaria, se valorará si cumple criterios de ingreso. Si los cumple, se ingresará y se iniciará las medidas de tratamiento habitual.

Como parte del estudio en todo paciente que sufre una infección urinaria, se canalizará una vía venosa, se realizará una analítica de sangre para evaluar la situación de su hijo, se le administrará sueroterapia para mantenerle hidratado, se iniciará el tratamiento antibiótico intravenoso correspondiente y se controlará la infección mediante análisis no invasivo de la orina. En el momento de la extracción de sangre como protocolo habitual de nuestro centro, si usted decide participar en el estudio, se le extraerá una cantidad adicional de 0,5 ml (5 gotas) de sangre para ser analizada en el laboratorio. Igualmente, se le recogerá una muestra de orina por bolsa colectora o micción espontánea que se guardará en el laboratorio para posibles determinaciones futuras de este marcador.

¿POR QUÉ PEDIMOS QUE DEJE A SU HIJO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Como ya explicamos antes, intentamos averiguar si existe relación entre los niveles de un marcador sanguíneo, hasta ahora no estudiado, con el desarrollo de complicaciones de la infección del tracto urinario que padece su hijo. El objetivo es poder definir qué rangos de ese marcador nos indicarían afectación del tejido del riñón en niños con esta clínica y evitar el ingreso y la realización de pruebas innecesarias, así como tratamientos prolongados en los pacientes que sufren solo una infección de vías bajas.

¿TIENE QUE DEJAR A SU HIJO PARTICIPAR?

Es decisión suya que su hijo participe o no. Si decide no dejar a su hijo participar, su decisión no influirá en el trato que reciba por parte del médico, y se le aplicará el protocolo al uso en nuestro centro para el tratamiento de la infección urinaria en función de la edad y la clínica que tenga su hijo.

Si decide que tome parte, le entregaremos esta hoja de información que deberá guardar y se le pedirá que firme este consentimiento.

Será libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación para ello. Esto no influirá en los cuidados médicos que su hijo recibirá.

¿QUÉ LE SUPONDRÁ A SU HIJO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Supondrá la extracción de 5 gotas más de sangre sobre lo habitual en esta situación. En todos los casos recibirá el tratamiento aceptado en los protocolos habituales y, en ningún caso, se

realizará la extracción de sangre si no fuera necesario realizar punción venosa por las razones médicas o terapéuticas que previamente hemos explicado.

¿QUÉ MÁS NECESITA SABER?

Si usted acepta que su hijo participe en el estudio, usted autoriza a los responsables del estudio para que tengan acceso a sus datos, y toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad. Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del hospital o en eventuales publicaciones médicas.

El investigador responsable podrá retirar a su hijo del estudio por las razones que él considere oportunas.

De acuerdo con la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre de su hijo, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal, y en estos casos, las personas estarán afectadas por el deber de confidencialidad, no pudiendo divulgar ningún dato.

¿QUIÉN ES RESPONSABLE DE ESTE ESTUDIO?

Dra. Marta Rupérez Lucas

Teléfono: 91.621 92 54

Dirección: Fundación Hospital Alcorcón

Unidad de Pediatría y Neonatología.

28922 Alcorcón. Madrid.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Yo.....

DNI:

En calidad de

(relación con el participante)

de.....

(nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido la suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para que

.....

(nombre del participante) participe en este estudio.

Firma del representante:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

ANEXO 3. HOJA INFORMATIVA PARA MAYORES DE 12 AÑOS

INFORMACIÓN

Estás ingresado en el hospital por una infección de orina y porque necesitas cuidados que no se pueden realizar en estos momentos en tu domicilio.

Con la información que te damos a continuación se te invita a colaborar en un estudio clínico destinado a evaluar si mediante la medición de una sustancia en la sangre podemos saber si se han afectado tus riñones.

Antes de que tomes una decisión, nos gustaría informarte sobre por qué se está realizando este estudio y que conlleva tu participación. Por favor tómate tiempo en leer esta información y no dudes en preguntarnos si tienes alguna duda.

¿QUÉ ES LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO, CUALES SON LOS SINTOMAS y SU TRATAMIENTO?

La infección urinaria es la presencia de bacterias que se multiplican en la orina.

En los pacientes mayores como tú, generalmente se presenta como molestias al orinar como dolor o escozor, dolor en la zona de los riñones o urgencia miccional y a veces también pueden existir síntomas generales como fiebre, malestar general y vómitos.

Esta causada por gérmenes que se encuentran en el intestino, que viajan hasta la zona perianal y pueden subir a la uretra y vejiga (infección de orina de vías bajas) o llegar hasta los riñones (pielonefritis aguda o infección urinaria de vías altas). En un pequeño porcentaje de casos, cuando hay una pielonefritis se puede producir una cicatriz en el riñón, y esto podría hacer que el riñón no funcionase bien.

Para saber si se ha afectado el riñón, es necesaria realizar una prueba con contraste inyectado que es la gammagrafía renal.

El tratamiento consiste aliviar los síntomas, te pondremos antitérmicos y analgésicos para la fiebre y el dolor y aseguraremos que estés bien hidratado con suero por una vía venosa sobre todo si estas vomitando. Para eliminar dichas bacterias de la orina pondremos inicialmente antibiótico a través de una vena y luego podrás terminar el tratamiento por vía oral. La duración del tratamiento va a ser variable, 7 días si la infección es de vías bajas o 14 días si es de vías altas.

¿POR QUÉ ORGANIZAR UN ESTUDIO DE ESTAS CARACTERÍSTICAS?

Si las infecciones urinarias no se tratan adecuadamente y si son muy frecuentes pueden alterar el correcto funcionamiento del riñón cuando seas adulto y puedes tener la tensión arterial alta o crecer y funcionar mal tu riñón.

Lo que pretendemos con este estudio es determinar si los valores en sangre de una sustancia (es un marcador que se llama MR-ProADM) nos van a permitir saber si se ha afectado tu riñón y en consecuencia si tienes más riesgo de desarrollar cicatrices y alterarse su funcionamiento. Así, podríamos evitarte la realización de pruebas innecesarias (como la gammagrafía), el ingreso o tratamientos y seguimientos prolongados en el caso de se tratará solo de una infección de vías bajas.

¿QUÉ SUPONE PARA TI PARTICIPAR?

Si en tu visita a urgencias te diagnosticamos de probable infección urinaria y precisaras ingreso porque presentas vómitos o afectación del estado general, se iniciarán las medidas de tratamiento que te hemos explicado: se cogerá una vía venosa, se realizará una analítica de sangre y se administrará por ella antibiótico y suero. En el momento en que te extraigan sangre, si decides participar en el estudio, solo se te extraerá una pequeña cantidad más de sangre, solo 5 gotas, para ser analizada en el laboratorio y en ningún caso se te volverá a pinchar para ello.

Como pasa con las cosas que son importantes de verdad, no le podemos poner un precio a “tu regalo”. Por eso no te pagamos con dinero, pero hay una recompensa mayor, que es contribuir a que la ciencia avance y a que en el futuro otras personas se puedan curar gracias a que tú y otros como tú hayan querido colaborar.

¿QUÉ MÁS NECESITAS SABER?

Los responsables del estudio que van a analizar tus muestras no necesitan conocer quién eres, pero guardaremos tu nombre y otros datos en nuestros ordenadores y ninguna información que te identifique será distribuida fuera del hospital.

Así podremos seguir el rastro de tus muestras y sabremos a quien se las hemos prestado. Cuando tú también quieras saberlo, pregúntaselo a tus padres y nosotros se lo diremos. Pero cuando tengas 18 años, tu mismo podrás llamarnos o escribirnos.

Si los investigadores encontraran algo que fuera importante para ti, llamaremos a tu padre/madre/tutor/tutora, se lo contaremos y hablara contigo. También podremos hacer que tus muestras ya no se utilicen más si tú lo decides cualquier día y por cualquier razón. Nos lo pueden pedir tu padre/ /madre/tutor/tutora, o tu cuando cumplas 18 años.

Es importante que sepas que, si decides no participar, no ocurre nada, puesto que tu decisión no influirá en los cuidados médicos que pudieras necesitar.

Finalmente, solo agradecerte tu colaboración en nombre de todos aquellos que en un futuro se beneficiarán de tu decisión.

He leído la información anterior y he comprendido su significado, resolviendo todas mis dudas con el profesional sanitario responsable.

Doy mi permiso para donar mi muestra de sangre y de los datos clínicos asociados necesarios, para investigación en el estudio de la infección urinaria del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

En Alcorcón, a..... de..... de 20.....

Firma del menor:

.....
.....

(Nombre y Apellidos)

Investigador Principal:

Marta Rupérez Lucas.

Unidad de Pediatría y Neonatología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Firma del investigador:

ANEXO 4. PROTOCOLO DE ITU DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HUFA (2007-2017)

Fundación Hospital Alcorcón. M. Espino Hernández. Nefrología Pediátrica. Enero 2007

Objetivo: diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado de la infección urinaria en los niños para evitar las cicatrices renales (pielonefritis crónica).

El protocolo de estudio se refiere a los niños con un primer episodio de ITU

1.- DIAGNÓSTICO

Clínica

- Periodo neonatal: sepsis, ictericia.
- Lactantes: sepsis (menores de 3 meses), ictericia, fiebre con rechazo de las tomas y/o vómitos, curva de peso plana mantenida, irritabilidad y fiebre superior a 39°C sin foco.
- Niños mayores: síntomas miccionales, fiebre con vómitos y dolor lumbar.

Cultivo

El diagnóstico de certeza es cualquier recuento de bacterias en la orina obtenida directamente de la vejiga, es decir, por punción suprapúbica. Esta técnica se puede realizar sin excesivos problemas en niños menores de un año, sin embargo, va a ser difícil, e incluso traumática, para niños por encima de esta edad.

Con la orina obtenida de la mitad de la micción, se considera que si hay más de 100.000 colonias de un mismo germen en tres urocultivos la especificidad es del 100%, si son dos es del 96%. La orina recogida mediante bolsa perineal solo es válida si es negativo, actualmente no está aceptada esta técnica como diagnóstico de infección urinaria en lactantes.

Otra técnica realizada en niños que no han conseguido el control de esfínteres, es la cateterización, parece que un recuento superior a 10.000 colonias sería el punto de corte para considerar infección urinaria.

De forma práctica, en niños con control de esfínteres, se utilizará dos urocultivos de la orina de la mitad de la micción y en los niños sin control en lo que es necesario comenzar tratamiento por sospecha de infección urinaria, se realizará la punción suprapúbica o sondaje vesical. La bolsa perineal se utilizará para orientar la sospecha de infección urinaria, cuando la sintomatología es inespecífica (vómitos, poca ganancia ponderal) los

cultivos obtenidos por este método solo tienen valor si son negativos. Se intentará realizar por lo menos dos.

Pruebas complementarias

La orina debe ser recogida en las mismas condiciones de asepsia que los urocultivos.

- **Tiras reactivas:** existen datos directos de infección: la esterasa leucocitaria (sensibilidad del 66% y especificidad del 89%) y los nitritos (sensibilidad del 33% y especificidad del 99%). La presencia de microhematuria y proteinuria van a favor de una pielonefritis. Si conjugamos todas estas determinaciones la probabilidad de certeza en el diagnóstico es mayor.
- **Sedimento:** se pueden visualizar gérmenes y leucocitos. El punto de corte según la mayoría de los autores está en 10 leucocitos por campo y cualquier germen. La presencia de cilindros leucocitarios va a favor de pielonefritis.
- **Reactantes de fase aguda:** la elevación de la VSG, PCR y PCT va a favor de una infección urinaria alta.
- **Función renal:** la presencia de fallo renal agudo (aunque sea leve) con disociación de urea/creatinina indica afectación del parénquima renal con repercusión importante intersticial (capacidad de concentración).
- **Gammagrafía renal con DMSA-Tc99m:** Si el cultivo es positivo pero la gammagrafía es normal indica infección sin afectación del parénquima renal lo que no implica riesgo de cicatriz. El objetivo de realizar esta prueba en fase aguda será acortar el tiempo de ingreso y evitar cistografía miccional seriada.

2.- CRITERIOS DE INGRESO

Sospecha de pielonefritis (fiebre alta, aumento de reactantes de fase aguda, leucocitosis con desviación izquierda y afectación del estado general) con cualquier edad. Si no se ingresa, al menos asegurar ingesta adecuada, ausencia de vómitos y administrando dos o tres dosis parenterales.

Sospecha de infección urinaria en niño sin control de esfínter (menor de dos años, siempre) para realizar gammagrafía en fase aguda.

Sospecha de infección urinaria con fiebre en niño con diagnóstico de uropatía.

Sospecha de infección urinaria en paciente con vómitos.

3.- TRATAMIENTO

Los objetivos son prevenir o minimizar la lesión del parénquima renal, prevenir las infecciones recurrentes, su morbilidad y por último aliviar los síntomas.

Paciente ingresado:

El tratamiento empírico inicial antes de conocer el resultado del urocultivo será:

Neonatos

- Aporte generoso de líquidos, dentro de las pautas habituales de Neonatología.
- Ampicilina + Cefotaxima (según dosis neonatales > o < de 7 días)

Lactantes de 1 a 3 meses

- Líquidos basales y media si no come. Si el paciente come aceptablemente dejar un tercio de basales.
- Ampicilina 100 mg/kg/día en 4 dosis + Cefotaxima 150 mg/kg/día cada 6 u 8 horas
- Se añade la ampicilina por el riesgo del enterococo en la primera infección urinaria.
- Se tratará un mínimo de 3 días y al menos que esté 48 horas afebril.

Niños mayores de 3 meses

- Líquidos basales y media en forma de glucosalino 1/3 si no come. Si come dejar un tercio de basales.
- Cefuroxima intravenosa a 75-150 mg/kg/día en 3 dosis (media 100 mg/kg/día).
- Si mal estado general cefotaxima 150 mg/kg/día. Otras alternativas a la cefotaxima son:
- Ceftriaxona a 75 mg/kg/día
- Ceftazidima a 150 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis, su uso está limitado al paciente con uropatía diagnosticada (riesgo de Pseudomonas).
- Los aminoglucósidos se reservarán para los pacientes con alergias a las cefalosporinas por su nefrotoxicidad, se utilizará dosis de 5 a 7.5 mg/kg/día con monitorización de niveles y función renal.

Una vez que se conozca el resultado del urocultivo, se solicitará gammagrafía renal en fase aguda y ecografía:

Si se confirma afectación parenquimatosa y la ecografía no tiene anomalía anatómica de la vía urinaria, se continuará con tratamiento parenteral con el antibiótico de menor espectro al que sea sensible el germen hasta completar 3 días o 48 horas sin fiebre, momento en que se cambiará a antibiótico oral según el antibiograma (de preferencia en el centro utilizaremos cefadroxilo a dosis de 50 mg/kg en dos dosis) que se mantendrá hasta completar 14 días.

Iniciando posteriormente la profilaxis (15 mg/kg), hasta el control en consulta con el resultado del urocultivo postratamiento a los 2 meses aproximadamente. Posteriormente se mantendrá hasta ver la gammagrafía a los 6 meses de la infección.

En los niños que tienen control de esfínter diurno, se completará tratamiento parenteral hasta que el paciente esté afebril y en total se completarán 14 días, posteriormente no se dejará profilaxis. Si tienen buen estado general y hacen una ingesta adecuada, pueden recibir las primeras dosis de antibiótico parenteral en el hospital y posteriormente tratamiento oral, realizando la ecografía de forma ambulatoria, una vez remitidos a consulta al comprobar el urocultivo positivo.

Si la ecografía en fase aguda detecta anomalía anatómica, se realizará el mismo tratamiento y profilaxis que en a). Se solicitará cistografía miccional seriada, previa realización de un urocultivo, independientemente de su edad.

Paciente ambulatorio (manejo extrahospitalario)

1.- Febril: un ingreso de 48 o 72 horas en un paciente febril con una pielonefritis, asegura la correcta hidratación, la mejoría del estado general y facilita el tratamiento parenteral. Por ello sólo se tratarán de forma ambulatoria las infecciones urinarias de los niños mayores de 2 años con sospecha de ITU que cursan con anorexia, curva de peso plana, temperatura inferior a 38,5°C). También se pueden incluir los mayores de 5 años con sospecha de pielonefritis sin vómitos tras una o dos dosis de tratamiento parenteral.

Se recomendará abundante ingesta de líquidos y el tratamiento antibiótico empírico inicial se hará con cefuroxima 30 mg/kg/día o amoxicilina-clavulánico 100 a dosis de 60 mg/kg/día, se completarán 7 días si está afebril (sólo síntomas miccionales) o en niños mayores con febrícula o fiebre baja 14 días. Si en ese periodo se confirma la infección urinaria, según la edad se pautará la profilaxis según antibiograma, con los mismos criterios anteriores, hasta completar el estudio del tracto urinario.

Se avisará a la familia que si el cultivo fuera positivo se les llamará para comprobar si existe afectación a nivel parenquimatoso mediante una prueba que se denomina gammagrafía renal y una ecografía, siendo posteriormente citados en consulta.

2.- Afebril: los pacientes mayores de 2 años con infecciones urinarias sin fiebre se manejarán ambulatoriamente, siendo suficiente tratamiento entre 5 y 7 días. Se remitirán a consulta para estudio si presenta episodios de repetición.

ANEXO 5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. CODIFICACIÓN

Nº de estudio:

- Fecha Nacimiento (dd/mm/aaaa):
- Fecha Ingreso (dd/mm/aaaa):
- Fecha Alta (dd/mm/aaaa):
- Sexo (1: varón; 2: mujer):
- Fiebre (1: No; 2: Sí):
- Tª Máx (°C) al ingreso (numérica):
- Duración Fiebre (horas tras inicio tto)/ (numérica):
- Peso (Kg) (numérica):
- Talla (cm) (numérica):
- TA (mmHg) (numérica):
- Leucocituria sedimento (leuc/mcL) (numérica):
- Proteínas orina 1 micción o tira (mg/dl) (numérica):
- Hematuria sedimento (hematíes/mcL) (numérica):
- Nitritos orina (1: negativo; 2: positivo):
- NaO: Sodio Orina 1 micción (mmol/l) (numérica):
- KO: Potasio Orina 1 micción (mmol/l) (numérica):
- CrO: Creatinina Orina 1 micción (mg/dl) (numérica):
- Urocultivo, método recogida (1: bolsa; 2: chorro medio; 3: sondaje vesical; 4: PSP):
- Urocultivo, resultado (1. E. coli. 2: Proteus mirabilis, 3: Enterobacter, 4 Otros):
- PCR (mg/l) (numérica):
- PCT (ng/ml) (numérica):
- MR Pro-ADM (nmol/l) (numérica):
- NaP: Sodio Plasma (mmol/l) (numérica):
- KP: Potasio Plasma (mmol/l) (numérica):
- CrP: Creatinina Plasma (mg/dl) (numérica):
- Ecografía (1: normal; 2: patológica):
- Gammagrafía (1: normal; 2: patológica):
- Atb empirico: *
- Atb según antibiograma:*
- Atb al alta:*
- Nº de dosis de ab previas al recogida de ProADM en sangre:
- Nº de dosis de ab previa al recogida de proADM en orina:

* 1: Cefalosporina de 1ª, 2: cefalosporina 2ª, 3 cefalosporina 3ª, 4: otros

ANEXO 6. VALORES DE NORMALIDAD

Según valores aportados por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

	VARONES		UNIDADES	MUJERES	
	DESDE	HASTA		DESDE	HASTA
<i>Determinaciones bioquímicas en suero/plasma</i>					
Creatinina	0.7	1.3	mg/dl	0.5	1.1
Sodio	135.0	147.0	mmol/l	135.0	147.0
Potasio	3.5	5.0	mmol/l	3.5	5.0
Cloruro	95.0	106.0	mmol/l	95.0	106.0
<i>Determinaciones específicas de proteínas</i>					
Proteína C reactiva	0.0	5.0	mg/l	0.0	5.0
Procalcitonina	0.0	0.5	ng/ml	0.0	0.5
<i>Determinaciones cualitativas en orina mediante tira reactiva</i>					
pH	5	7,5		5	7,5
Densidad	1015	1025	g/l	1015	1025
Proteínas	0	30	mg/dl	0	30
Glucosa	0	15	mg/dl	0	15
Cetónicos	0	5	mg/dl	0	5
Urobilinógeno	0	1	mg/dl	0	1
Leucocitos	0	10	cel/ μ L	0	10
Hematíes	0	5	cel/ μ L	0	5
<i>Determinaciones bioquímicas en orina de 1ªmicción ó muestra espontanea</i>					
Proteínas	0	30	mg/dl	0	30
Sodio	54	150	mmol/l	54	150
Potasio	20	80	mmol/l	20	80
Cloruro	46	168	mmol/l	46	168
Creatinina	90	300	mg/dl	90	300
Osmolalidad	300	900	mOsm/kg	300	900

HEMOGRAMA	VARONES			MUJERES	
	DESDE	HASTA	UNIDADES	DESDE	HASTA
<i>Serie Blanca</i>					
Leucocitos	3.5	11.0	$\times 10^3/\mu\text{L}$	3.5	11.0
Neutrófilos	2	7,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	2	7,5
Cayados	0	0,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0	0,5
Linfocitos	1	4,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1	4,5
Monocitos	0,2	0,8	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,2	0,8
Eosinófilos	0,02	0,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,02	0,5
Basófilos	0,01	0,2	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,01	0,2
Neutrófilos %	40	75	%	40	75
Linfocitos %	20	45	%	20	45
Monocitos %	2	10	%	2	10
Eosinófilos %	1	6	%	1	6
Basófilos %	0	2	%	0	2
<i>Serie Roja</i>					
Hematíes	4.3	5.9	$10^6/\mu\text{L}$	3.5	5.8
Hemoglobina	13.0	17.0	g/dl	12.0	15.0
Hematocrito	39.0	50.0	%	36.0	43.0
V.C.M	78	100	fL	78	100
H.C.M	27	32	pg	27	32
C.H.C.M	31,5	34,5	g/dl	31,5	34,5
Plaquetas					
Plaquetas	130.0	450.0	$10^3/\mu\text{L}$	130.0	450.0
Reticulocitos					
Reticulocitos/l	24	84	$10^9/l$	24	84
Reticulocitos%	0,1	2,4	%	0,1	2,4

ANEXO 7. PROTOCOLO DE ITU DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HUFA (2018)

Marta Rupérez Lucas / Elena González Río. Servicio de Pediatría y áreas específicas.

José Francisco Valverde Cánovas. Servicio de Microbiología.

CONCEPTOS INICIALES

Infección del tracto urinario hablamos de ella cuando coexiste sintomatología compatible y crecimiento de microorganismo en orina.

En función de la localización de la infección, hablamos de:

- ITU baja o cistitis: cuando no hay afectación del parénquima renal
- ITU alta o pielonefritis: existe afectación del parénquima renal

Infección del tracto urinario atípica. Aquella que cursa con alguno de los siguientes:

- Sepsis
- Masa abdominal o vesical
- Flujo urinario escaso
- Aumento creatinina plasmática
- Microorganismo diferente a E.Coli
- Falta de respuesta al tratamiento en 48-72 horas.

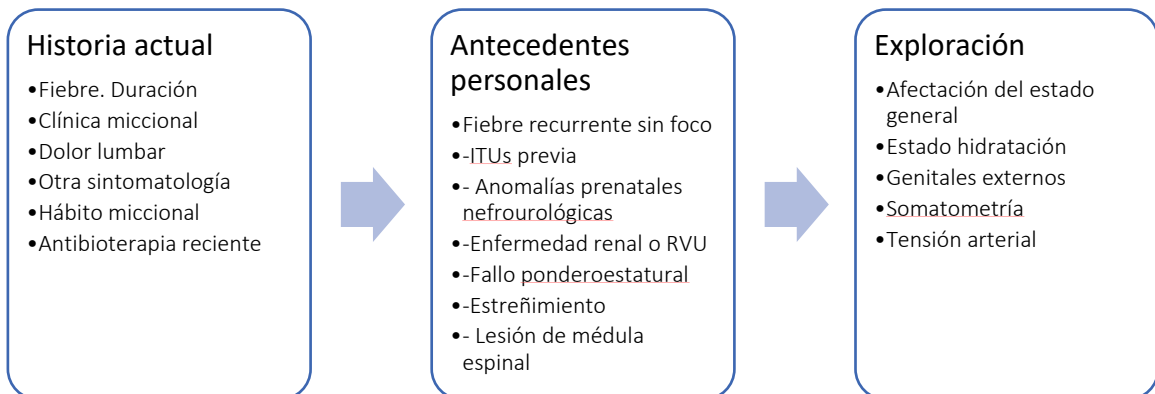
Infección del tracto urinario complicada: cuando se asociada a alteraciones del tracto urinario

CLÍNICA

A menor edad, más inespecífica

Lactante < 3 meses	> 3 meses. Etapa preverbal	> 3 meses. Etapa verbal
<ul style="list-style-type: none">• Fiebre• Vómitos• Letargia• Irritabilidad• Fallo de medro• Pérdida apetito• Ictericia• Orina maloliente	<ul style="list-style-type: none">• Fiebre• Vómitos• Rechazo alimento• Dolor abdominal/flanco• Letargia• Irritabilidad• Hematuria• Orina maloliente	<ul style="list-style-type: none">• Polaquiuria• Disuria• Urgencia miccional• Incontinencia urinaria• Dolor abdominal/flanco• Fiebre• Náuseas / Vómitos• Hematuria• Orina turbia/maloliente

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN



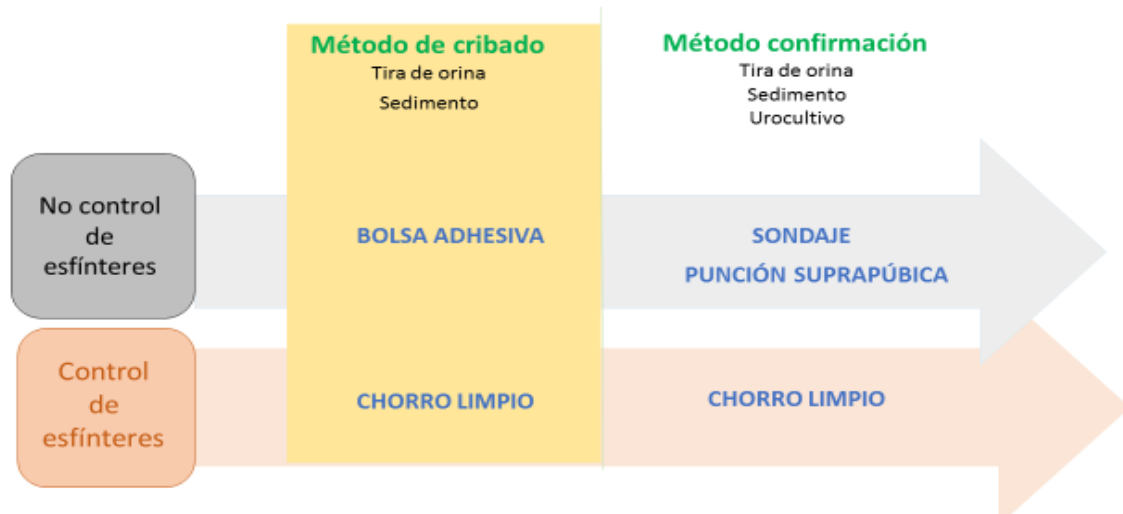
CRIBADO INICIAL ANTE SOSPECHA DE ITU

Recoger orina.

Realizar tira de orina y análisis de sedimento

Valorar necesidad de recoger urocultivo

1. Recoger orina mediante método de cribado



Refrigerar o usar conservante si su procesamiento va a tardar > 4 horas

2. Analizar orina, en busca de datos que apoyen infección de orina. Realizar:

Tira de orina y análisis de sedimento (microscópico)

Interpretación de la tira de orina

	Esterasa leucocitaria +	Esterasa leucocitaria -	
Nitritos +	ITU muy probable Tratamiento antibiótico	ITU probable Tratamiento antibiótico	
Nitritos -	Manejo basado en el juicio clínico	Poca probabilidad ITU. No tratamiento No necesidad urocultivo	Excepción en < 2 años

Falsos positivos esterasa leucocitaria:
fiebre, deshidratación, vulvovaginitis, apendicitis,
litiasis, hipercalciuria, uropatía sin infección.

Interpretación del análisis microscópico de sedimento

	Piuria presente	Piuria ausente	
Bacteriuria presente	Manejo como ITU Iniciar antibioterapia	Manejo como ITU Iniciar antibioterapia	
Bacteriuria ausente	Comenzar antibioterapia si clínicamente impresiona de ITU	No considerarlo como ITU No iniciar antibioterapia	Excepción en < 2 años

3. Valorar necesidad de urocultivo

Recoger siempre (mediante método de confirmación) si existen datos sugerentes de ITU.

DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN DE ITU



Confirmación: aislamiento de microorganismo en urocultivo

Criterios de positividad del urocultivo varían según el método de recogida:

Método recogida	Urocultivo positivo cuando se aíslan
Chorro medio	> 100.000 UFC/ml
Sondaje	> 10.000 UFC/ml
Punción suprapúbica	cualquier crecimiento

* Bolsa perineal > 100.000 UFC/ml alta sospecha de ITU, pero no confirma el diagnóstico

TRATAMIENTO



ORIENTACIÓN DE TRATAMIENTO SEGÚN AFECTACIÓN Y MICROORGANISMO

ITU FEBRIL

Microorganismo	1º elección	Posibles resistencias
<i>Escherichia Coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Aminoglucósidos - Cefalosporinas 3ª G - Cefalosporinas 2ª G si su sensibilidad es > 80-90% para <i>E.Coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina / Ampicilina (50%) - Cefalosporinas 1ª generación - TMP-SMZ - Amoxicilina-clavulánico

- *Enterococco*

considerarlo en lactantes de < 3 meses. Añadir **Ampicilina/Amoxicilina**

- *Proteus Mirabilis*

suele tener misma sensibilidad antibiótica que *E.Coli*

- *Kleibella*

resistencia a Ampicilina

En ambiente hospitalario posibilidad de BLEAS

- *Pseudomona aureginosa*

Sensibilidad a **carbapenems, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, tobramicina y amikacina.**

Descenso de sensibilidad a ciprofloxacino y gentamicina

ITU AFEBRIL

Se puede utilizar:

- **Amoxicilina- clavulánico**
- **Cefalosporinas de primera o segunda generación**
- **Fosfomicina**
- **Fosfomicina-trometamol**
- **Nitrofurantoína**
- **TM-SMX**

Siempre basándonos en sensibilidades de nuestro laboratorio local

TRATAMIENTO EMPÍRICO PROPUESTO EN HUFA

ITU FEBRIL

Grupo de edad	Antibioterapia empírica	Observaciones
Neonatos	Ampicilina iv (100 mg/kg/día) *Riesgo <i>Enterococcus faecalis</i>	Mantener intravenoso por lo menos 7 días
1-3 meses	+ Cefotaxima iv (150 mg/kg/día) ó Gentamicina iv	Mantener intravenoso por lo menos 3 días y 48 horas afebril
Ingresados > 3 meses	Cefuroxima iv (75-150 mg/kg/día)	Cambiar a vía oral a los 3 días o a las 24 horas afebril
Tratados ambulatoriamente	Cefuroxima oral (30-40mg/kg/día, cada 12 horas)	

Duración del tratamiento en ITU febril: 10 días

ITU AFEBRIL

Grupo de edad	Antibioterapia empírica	Observaciones
Todas las edades	Cefuroxima oral (30-40 mg/kg/día, cada 12 horas)	3-5 días
Todas las edades	Fosfomicina (100mg/kg/día, cada 8 horas)	3-5 días
6-12 años	Fosfomicina trometamol 1 sobre de 2 gramos	Dosis única
> 12 años	Fosfomicina trometamol 1 sobre de 3 gramos	Dosis única

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA EN TRATAMIENTOS ORALES

Antibiótico oral	Dosis recomendada	Posología
Amoxicilina-clavulánico Amoxicilina	40-50 mg/kg/día	Cada 8 horas
Cefazolina	25-50 mg/kg/día Dosis máxima 6 gramos/día	Cada 6 u 8 horas
Cefuroxima	30-40 mg/kg/día	Cada 12 horas
Cefixima	8 mg/kg/día Dosis máxima 12 mg/kg/día o 400 mg/día.	Cada 12 o 24 horas
Fosfomicina	100 mg/kg/día Dosis máxima 3 gramos/día	Cada 12 horas
Fosfomicina/trometamol	6-12 años: 2 gramos > 12 años: 3 gramos	1 única dosis; un único día. En ocasiones hay que repetir una segunda dosis

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA EN TRATAMIENTOS PARENTERALES

Antibiótico parenteral	Dosis recomendada	Posología
Cefotaxima	100-150 mg/kg/día dosis máxima 12g/día	3-4 dosis. En menores de 7 días de edad 2 dosis
Cefuroxima	100-150 mg/kg/día dosis máxima 6g/día	3 dosis
Gentamicina	< 1 mes 3-5 mg/kg/día 1-2 meses 5 mg/kg/día > 2 meses 5-7 mg/kg/día	Dosis única

Manejo en Urgencias

Sospecha de ITU

Recoger urocultivo

¿Cumple criterios de ingreso hospitalario?

SÍ

Ingreso

Análítica sanguínea.

Hemograma, iones, función renal, reactivantes de fase aguda

Hemocultivo

Medidas generales, antitérmicos

Asegurar buena hidratación.

Al menos sueroterapia a necesidades basales

Antibioterapia empírica

ITU confirmada por urocultivo positivo

Ajustar antibioterapia.

Si es posible, en fase aguda:

Ecografía renal

Gammagrafía

Mal estado general
Malformaciones nefrourológicas
Menores de 6 meses
Intolerancia oral
Difícil seguimiento/revaloración
Alteraciones de la función renal o iones

NO

6 meses- 3 años
No control esfínteres

>3 años
Control esfínteres

Sospecha PNA

Fiebre
Dolor lumbar
Afectación estado general
PCR > 20 mg/L
PCT > 0.5 ng/ml

Sospecha ITU baja

Afebril
Síntomas miccionales
PCR < 20 mg/L
PCT < 0.5 ng/ml

2 dosis de **antibioterapia empírica IV**.
Pautar antibioterapia oral ambulatoria
Recoger contacto telefónico
Entregar y explicar hoja de recomendaciones

Antibioterapia empírica ambulatoria
Recoger contacto telefónico
Entregar y explicar hoja recomendaciones

