



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Identificación de hipercalciuria en niños hospitalizados por infección urinaria

Laura Catalina Gaitán Mesa

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá D.C., Colombia

2015

Identificación de hipercalciuria en niños hospitalizados por infección urinaria

Laura Catalina Gaitán Mesa
Código: 005599455

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Director:

Dr. Guillermo Landínez Millán

Nefrólogo pediatra

Profesora titular - Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá D.C., Colombia

2015

Resumen

Objetivo: Identificar la prevalencia de hipercalcemia en niños entre 1 mes y 18 años hospitalizados con primer episodio de infección urinaria en la Fundación Hospital de la Misericordia. **Métodos:** Estudio de tipo observacional, con corte prospectivo. Se realizó una medición de calcio y creatinina en orina aislada a los pacientes con primer episodio de infección urinaria. **Resultados:** Se recolectó una muestra de 39 pacientes de los cuales, el 71,8% fueron de sexo femenino y el 69,2% fueron menores de 2 años. Los hallazgos más frecuentes en el uroanálisis fueron la leucocituria y la bacteriuria (97,4% cada una), seguidos de las esterasas leucocitarias en un 94,9%. Los nitritos mostraron una positividad del 53,8%. El urocultivo fue positivo en el 87,7% de los casos y el aislamiento más frecuente fue *Escherichia coli* (91,4%). Al 84,6% de los pacientes se les realizó ecografía renal y de vías urinarias de los cuales, el 57,5% fue normal, el 18,1% tuvo hallazgo de sedimento urinario, el 12,1% de engrosamiento vesical, 9% hidronefrosis y el 3% pielonefritis. La prevalencia de hipercalcemia definida por la relación calcemia/creatinuria en muestra aislada fue de 7,7% en la muestra. **Conclusiones:** A la fecha no hay estudios que planteen que la infección urinaria es el desencadenante de la hipercalcemia al ser ésta el resultado de una disfunción tubular secundaria a la propia infección. En este estudio no encontramos diferencia entre la frecuencia de hipercalcemia en los pacientes con primera infección urinaria de nuestra muestra con respecto a la población general. Se requieren trabajos con diferente diseño para estudiar esta asociación.

Palabras clave: Infección urinaria, hipercalcemia, niños

Abstract

Objective: Identify the prevalence of hypercalciuria in children between 1 month and 18 years, hospitalized with first episode of urinary tract infection (UTI) in the “Fundación Hospital de la Misericordia”. **Methods:** Observational study with prospective design. Patients with first urinary tract infection were measured for calcium and creatinine in single urine sample. **Results:** 39 patients met the inclusion criteria, 71.8% were female and 69.2% were under 2 years. The most common findings in urinalysis were leukocyturia and bacteriuria in 97.4% both, followed by leukocyte esterase in 94.9%. 53.8% was positive for nitrites. The urine culture was positive in 87.7% of cases and the most common isolation was *Escherichia coli* (91.4%). Renal ultrasound was performed in 84.6%. 57.5% were normal, 18.1% had urine sediment, 12.1% bladder thickening, 9% hydronephrosis and 3% suggestive findings of pyelonephritis. The prevalence of hypercalciuria defined by positive calciuria/creatininuria index was 7.7%. **Conclusions:** To date, no studies have evaluated if hypercalciuria is triggered by the urinary tract infection as a result of tubular dysfunction secondary to infection itself. In this study we found no difference between the prevalence of hypercalciuria in patients with first urinary tract infection in our sample compared to the general population. Further studies with different methodological design are required to establish this association.

Keywords: Urinary tract infection, hypercalciuria, children

Contenido

| | Pág. |
|--|-----------|
| Resumen | V |
| Lista de gráficas | IX |
| Lista de tablas | X |
| Introducción | 1 |
| 1. Pregunta de investigación | 3 |
| 2. Objetivos | 5 |
| 2.1 Objetivo general | 5 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 5 |
| 3. Justificación | 6 |
| 4. Marco teórico | 7 |
| 4.1 Epidemiología de la infección urinaria | 7 |
| 4.2 Etiología | 8 |
| 4.3 Presentación clínica | 8 |
| 4.4 Diagnóstico..... | 8 |
| 4.5 Interpretación del uroanálisis | 9 |
| 4.6 Interpretación del Urocultivo | 10 |
| 4.7 Diagnóstico por imágenes de la pielonefritis aguda | 11 |
| 4.8 Hipercalciuria en infección urinaria | 12 |
| 5. Metodología | 15 |
| 5.1 Diseño | 15 |
| 5.2 Población | 15 |
| 5.3 Lugar | 15 |
| 5.4 Criterios de inclusión | 15 |
| 5.5 Criterios de exclusión | 16 |
| 5.6 Matriz de variables | 16 |
| 5.7 Recolección de pacientes..... | 19 |
| 5.8 Recolección de la información – fuente de datos..... | 20 |
| 5.9 Consideraciones éticas..... | 20 |
| 5.10 Cronograma | 20 |
| 5.11 Presupuesto | 21 |
| 6. Resultados | 24 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 7. Discusión..... | 32 |
| 8. Conclusiones..... | 35 |
| Bibliografía | 36 |

Lista de gráficas

| | Pág. |
|--|-------------|
| Gráfica 6-1 Comparativo Frecuencia - Edad..... | 25 |
| Gráfica 6-2 Comparativo frecuencia por grupos etarios..... | 26 |
| Gráfica 6-3 Comparativo frecuencia por grupo etario y por sexo | 26 |
| Gráfica 6-4 Frecuencia microorganismos aislados | 28 |
| Gráfica 6-5 Frecuencia hipercalciuria por sexo..... | 29 |
| Gráfica 6-6 Frecuencia hallazgos ecográficos | 31 |

Lista de tablas

| | Pág. |
|---|-------------|
| Tabla 6-1 Tabla cruzada Nitritos - Microorganismo | 27 |

Introducción

La infección urinaria es una entidad importante en la infancia dada su frecuencia y sus secuelas cuando lleva a cicatrices en el parénquima renal. Esto hace que su causa, sus factores predisponentes y su repercusión en la función renal deban estudiarse a profundidad. Dentro de los factores de riesgo para que un niño presente infecciones urinarias a repetición, se han descrito alteraciones anatómicas (tanto del tracto urinario como del sistema nervioso encargado de regularlo), alteraciones funcionales como el síndrome de disfunción de vejiga e intestino y alteraciones metabólicas como la hipercalciuria idiopática.

Tomando interés en el último grupo referido, se sabe que la excreción renal de calcio depende de un sistema complejo en donde el riñón interactúa con el sistema gastrointestinal y el endocrino. Al producirse fallas en la regulación de estos sistemas, la eliminación de calcio no se realizará de forma adecuada. Hasta el momento, no existen referencias en la literatura disponible acerca de que el compromiso inflamatorio renal durante una infección urinaria alta pueda también alterar la excreción renal de calcio como consecuencia del compromiso tubular que se presenta y por lo tanto, es importante establecer la frecuencia de la hipercalciuria en el primer episodio de infección urinaria en pacientes sin antecedente de hipercalciuria idiopática como primer paso para determinar si la hipercalciuria pueda ser, en algunos casos, consecuencia y no causa de la infección urinaria.

1.Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de hipercalcemia durante el primer episodio de infección urinaria en niños con edad entre 1 mes y 18 años en la Fundación Hospital de la Misericordia entre junio y agosto de 2015?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Identificar la prevalencia de hipercalciuria en niños entre 1 mes y 18 años hospitalizados con diagnóstico de primer episodio de infección urinaria en la Fundación Hospital de la Misericordia.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar las variables demográficas de los pacientes con primer episodio de infección urinaria.
- Describir las características del uroanálisis de los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria.
- Determinar la positividad del Gram de orina sin centrifugar de los niños con primer episodio de infección urinaria.
- Determinar la positividad del urocultivo de los niños con primer episodio de infección urinaria.
- Describir el microorganismo aislado en los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria con urocultivo positivo.
- Determinar alteraciones del calcio sérico en los pacientes hospitalizados por primer episodio de infección urinaria y con hallazgo de hipercalciuria.
- Describir los hallazgos ecográficos en los niños con primer episodio de infección urinaria a los cuales se les haya realizado dicho estudio.

3. Justificación

La hipercalciuria ha sido descrita como un factor de riesgo para presentar infección urinaria en niños, en especial cuando son a repetición. Además, se sabe que el compromiso infeccioso en el riñón lleva a una alteración de la función tubular. En este sentido, surge el interrogante de si la hipercalciuria podría ser secundaria al compromiso tubular durante el periodo de infección en lugar de ser uno de los factores predisponentes para desarrollar. Para resolver esta pregunta, es importante empezar por identificar la prevalencia de hipercalciuria en el primer episodio de infección urinaria en niños.

4. Marco teórico

La infección de vías urinarias (IVU), y en especial la pielonefritis aguda, es la infección bacteriana grave más frecuente durante los dos primeros años de vida. Su importancia se fundamenta en dos razones principales; por un lado, en la dificultad para realizar su diagnóstico en este grupo de edad dada su presentación con síntomas inespecíficos y con alguna frecuencia, manifestada como fiebre sin foco. Por otro lado, esta infección puede llevar a morbilidad a largo plazo debido a las cicatrices renales residuales con hipertensión arterial y deterioro en la función renal de forma secundaria (1).

4.1 Epidemiología de la infección urinaria

En un metanálisis publicado en el 2008, se encontró que la prevalencia de infección de vías urinarias varía ampliamente con la edad, el sexo, la raza y el antecedente de circuncisión. La prevalencia global en menores de 2 años con fiebre es del 7% del cual, el grupo de 0 a 3 meses muestra el mayor valor (7,2%). En este grupo, la prevalencia en niñas es del 7,5% y en niños depende de si está circuncidado o no con una amplia variación: 2,4% vs 20,1%, respectivamente. Además, se encontró que los niños y niñas de raza blanca tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de presentar IVU que los de raza negra y que las niñas también tienen de 2 a 4 veces mayor prevalencia que los niños circuncidados en el rango de edad de 0 a 24 meses. En niños y niñas con edades entre 2 y 19 años con síntomas urinarios con o sin fiebre, la prevalencia fue de 7,8% (2).

La IVU que se presenta con fiebre es más común en niños y niñas menores a un año, mientras que la IVU sin esta predomina en niñas mayores de 3 años y se asocia a síntomas localizados por afectación de la vejiga (3). Cuando la IVU es febril, existe mayor probabilidad de que el compromiso infeccioso sea renal, alrededor del 60%, y se asocie con malformaciones anatómicas del tracto urinario (4,5).

4.2 Etiología

Los microorganismos más frecuentes hallados como agentes etiológicos de la infección urinaria son los bacilos Gram negativos y dentro de estos, la *Escherichia coli* es la bacteria predominante siendo responsable de aproximadamente el 80% de los casos(6). Los siguientes bacilos en orden de frecuencia son los correspondientes a los géneros *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. Otras bacterias involucradas en esta infección son los cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*.

Además de las bacterias, la infección urinaria puede ser causada por virus y hongos. Los primeros causan infección del tracto urinario bajo y los segundos se encuentra como causantes de infecciones de pacientes con algún riesgo inmunológico o anatómico(7).

4.3 Presentación clínica

En general, en los lactantes la manifestación más frecuente es fiebre con síntomas sistémicos inespecíficos como decaimiento, aspecto séptico, rechazo a la alimentación oral, vómito y diarrea. En contraste, los niños mayores refieren síntomas irritativos urinarios (disuria, urgencia urinaria, tenesmo vesical, incontinencia urinaria), hematuria, dolor abdominal con o sin fiebre (8).

En niños y niñas menores a dos años, los signos y síntomas en IVU con un mejor LR (del inglés: Likelihood ratio o razón de probabilidades) son: antecedente de IVU previa (LR 2.3 – 2.9), temperatura mayor a 40° centígrados (LR 3.2 – 3.3), dolor suprapúbico (LR 4.4) y ausencia de circuncisión (LR 2.8). La mejor probabilidad la presenta algunas combinaciones entre síntomas como: temperatura mayor a 39° centígrados por más de 48 horas sin un foco de infección evidente (LR 4.0). En mayores de dos años, los síntomas y signos con mejor rendimiento para diagnosticar IVU son: dolor abdominal (LR 6.3), incontinencia urinaria de nueva aparición (LR 4.6), dolor de espalda (LR 3.6) y disuria, polaquiuria o ambas (LR 4.6) (9).

4.4 Diagnóstico

El primer paso para iniciar un diagnóstico acertado es iniciar con una minuciosa historia clínica en la que pueden estar presentes algunos antecedentes predisponentes para infección urinaria y un examen físico compatible(10).

La técnica de recolección de la muestra orina, para su estudio por medio del uroanálisis y del urocultivo, depende del control de esfínteres. En los niños menores a 2 años o que aún no los controlan, se prefiere utilizar el cateterismo vesical por encima de la bolsa adhesiva dado que esta última tiene una alta tasa de falsos positivos debidos a la posibilidad de contaminación con la microbiota del periné. Se estima que alrededor del 88% de las muestras positivas por esta técnica corresponden a falsos positivos y por tanto, su utilidad radica sólo en si el resultado es negativo. El cateterismo vesical es un procedimiento sencillo, con pocas complicaciones y que permite una alta sensibilidad y especificidad (95% y 99%, respectivamente) (11). La punción suprapúbica debe reservarse para los casos en los que no se pueda realizar el cateterismo como una fimosis severa en niños o sinequias labiales en niñas.

En los niños mayores se prefiere la técnica de micción espontánea a mitad del chorro. Sin embargo, la posibilidad de contaminación es mayor en ésta si no se hace con la técnica adecuada.

Para el diagnóstico definitivo de IVU se requiere la presencia de bacteriuria significativa evidenciada por un urocultivo positivo para un microorganismo uropatógeno y asociada a la respuesta inflamatoria local dada por piuria en el uroanálisis en un contexto clínico en el cual se sospeche dicha infección.

4.5 Interpretación del uroanálisis

Dado que el reporte definitivo del urocultivo puede tardar más de 24 horas, el uroanálisis es una herramienta muy útil para predecir la IVU. Además, este también ayuda a diferenciar una verdadera IVU de una bacteriuria asintomática. Dentro de las variables más útiles del uroanálisis, en cuanto a IVU se refiere, se encuentran las esterasas leucocitarias y los nitritos en el análisis fisicoquímico y la presencia de piuria y bacteriuria en el microscópico que se realizan en orina centrifugada.

En general, la presencia de esterasas leucocitarias en la orina ha sido reportada con una sensibilidad del 83 al 84% en la mayoría de los estudios. No obstante, según la Academia Americana de Pediatría (AAP), este valor puede aumentar hasta el 94% si se

toma en un contexto en el cual sea alta la sospecha de IVU (11,12). La especificidad es menor, con valores entre el 76-78% en estos mismos estudios. La ventaja de las esterasas leucocitarias radica en que permite distinguir una verdadera IVU de la bacteriuria asintomática ya que es la representación de la respuesta inflamatoria local (11).

La detección de nitritos tiene el comportamiento inverso a las esterasas leucocitarias ya que son altamente específicas y menos sensibles. Su sensibilidad se encuentra entre el 50% y 53% en niños dada la rapidez de su vaciado vesical. En contraste, su especificidad es del 98% (11,12).

En el examen microscópico realizado en orina centrifugada se busca la presencia de piuria definida como ≥ 5 leucocitos por campo de alto poder y bacteriuria como el hallazgo de cualquier bacteria en un campo de alto poder. La sensibilidad de la piuria es de 67 a 73% y la especificidad del 79 al 81% y de la bacteriuria 81% y 83%, respectivamente (11,12).

El rendimiento del examen microscópico mejora de forma considerable cuando se realiza la tinción de Gram en orina sin centrifugar. De esta forma, la presencia de bacteriuria aumenta la sensibilidad al 93% y la especificidad al 95% (12,13).

4.6 Interpretación del Urocultivo

El urocultivo es la prueba definitiva para considerar la presencia de bacteriuria significativa. Tradicionalmente, se ha dicho que el resultado depende de la forma en la que se haya recolectada la muestra. Para aquellas tomadas por micción espontánea, un resultado positivo se entiende como un crecimiento \geq a 100000 unidades formadoras de colonias (UFC). Para las muestras por cateterismo vesical, se requiere un crecimiento \geq 50000 UFC y para las que se obtienen por punción suprapúbica, cualquier crecimiento. La bacteria aislada por cualquier método siempre debe ser un uropatógeno (14). La AAP, en su Guía de práctica clínica del 2011, refiere que en niños cualquier crecimiento \geq 50000 UFC debe interpretarse como positivo dado que el valor de 100000 UFC fue tomado de los estudios realizados en 1950 que se realizaron en mujeres adultas con síntomas urinarios (11).

4.7 Diagnóstico por imágenes de la pielonefritis aguda

De los niños que cursan con infección de vías urinarias asociada a fiebre, alrededor del 59% de estos cursan con compromiso renal asociado (15). Es decir, que un 40% de ellos pueden presentar fiebre relacionada con la inflamación localizada en la vejiga. Establecer qué niños presentan pielonefritis aguda es importante porque su tratamiento deberá ser más prolongado y porque la posibilidad de secuelas a largo plazo es mayor en este grupo por lo que requieren un seguimiento ambulatorio más cercano.

El estándar de oro para determinar la presencia del compromiso parenquimatoso renal agudo y crónico es la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con tecnecio 99(11). Cuando hay lesiones focales de pielonefritis o cicatrices, se disminuye la captación del DMSA en la corteza renal lo cual se ha atribuido a múltiples eventos entre los que se encuentran la disminución del flujo sanguíneo, la compresión glomerular por edema intersticial y la disminución del transporte del medicamento por las membranas de las células tubulares. Los dos primeros eventos se refleja en áreas de isquemia y el último, se traduce en disfunción tubular(16,17).

Este estudio presenta niveles de irradiación que, aunque bajos, pueden ser significativos si la función renal está disminuida como puede suceder en la pielonefritis aguda debido al compromiso inflamatorio que se presenta (11). Además, su utilización se puede ver limitada al ser un estudio invasivo, costoso y de difícil acceso en nuestro medio. Es por esto que han surgido nuevas alternativas diagnósticas con el fin de generalizar su utilización, reducir los costos y evitar los riesgos asociados, pero conservando una sensibilidad y especificidad similar a la de la gammagrafía DMSA. La ecografía doppler color es una técnica de fácil acceso, no invasiva ni dolorosa, ideal para el estudio del parénquima renal. A través de este estudio, se pueden detectar cambios sutiles en el flujo sanguíneo por medio del índice de resistencia intrarrenal (IR) que es un parámetro fisiológico reflejo de la resistencia vascular o se puede visualizar la vasculatura renal y el flujo lento característico de la pielonefritis aguda por medio del método Doppler Power (18,19).

4.8 Hipercalcemia en infección urinaria

Dentro de los factores de riesgo que se han descrito para la infección de vías urinarias a repetición se encuentran los defectos anatómicos del tracto urinario, defectos neurogénicos que lleven al mal funcionamiento vesical y alteraciones metabólicas siendo característica la hipercalcemia idiopática.

La cantidad de calcio excretado a nivel renal depende de la interacción entre el tracto gastrointestinal, las pérdidas urinarias y el metabolismo óseo del calcio. De esta forma, una persona puede presentar hipercalcemia como una forma compensatoria a la hipercalcemia originada por aumento en la absorción intestinal del calcio, o puede presentarla por un aumento en la excreción urinaria debido a un defecto tubular que compromete su reabsorción o por un aumento en la resorción de calcio en el hueso (20).

La hipercalcemia idiopática es un término que se encuentra desde 1984 en la literatura y se define como un trastorno metabólico caracterizado por una excreción urinaria excesiva de calcio sin hipercalcemia ni cualquier otra causa conocida de hipercalcemia (21,22).

Se considera hipercalcemia a la tasa de excreción mayor a 4 mg/kg en la recolección de orina de 24 horas en niños mayores a dos años que se encuentren con una dieta convencional (23). En pacientes pediátricos, se prefiere la determinación de hipercalcemia con el cociente calcio/creatinina en orina tomada en una muestra aislada dadas las dificultades en la recolección de la orina de 24 horas en lactantes y niños menores a dos años y su adecuada correlación con esta (24,25).

La excreción renal de calcio varía con la edad siendo inversamente proporcional a ésta. Los valores aceptados como normales para el cociente calcio/creatinina en muestra aislada son: < 0.8mg de calcio/mg de creatinina en menores de 6 meses, <0.6mg/mg desde los 6 meses a 12 meses, <0.4 mg/mg desde los 12 meses a los 24 meses y <0.2 mg/mg en mayores de 2 años (23,26,27).

La hipercalcemia idiopática es la alteración metabólica más frecuente en la infancia con una prevalencia que varía del 2.9 al 10%(20). Este valor aumenta de forma significativa en niños que presentan infección urinaria alcanzando valores de 11 hasta el

21%(22,28,29). Este hecho ha dado paso a múltiples estudios con el fin de caracterizar la hipercalciuria idiopática como un factor de riesgo para infección de vías urinarias, sobre todo cuando es a repetición o se asocian con reflujo vesicoureteral o a urolitiasis. Estos estudios han llegado a la conclusión de que la hipercalciuria puede aumentar el riesgo de infección urinaria al precipitarse el exceso de calcio en el túbulo distal con la formación de microcristales de fosfato cálcico y sobresaturación de estos en la orina que llevan a un daño en la mucosa del epitelio y de esta forma, favorece la invasión bacteriana(29,30). A la fecha, no se ha planteado en la literatura que la hipercalciuria idiopática puede ser el reflejo de una disfunción tubular.

La hipercalciuria se manifiesta clínicamente con urolitiasis, dolor abdominal, hematuria macro y microscópica, disuria, polaquiuria, urgencia y tenesmo vesical así como infección urinaria, en especial IVU recurrente (28,31).

5. Metodología

5.1 Diseño

Estudio de tipo observacional y de corte prospectivo.

5.2 Población

Todos los niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia con diagnóstico de primer episodio de infección urinaria que cumplieron los criterios de inclusión y cuyos padres aceptaron participar en el estudio mediante el consentimiento informado durante los meses de junio a agosto de 2015.

5.3 Lugar

El estudio se realizó con niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI), institución de tercer nivel que presta servicios de alta complejidad a población exclusivamente pediátrica, sede del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional y que se encuentra ubicada en la ciudad de Bogotá, Colombia.

5.4 Criterios de inclusión

- Niños y niñas entre 1 mes (de edad gestacional corregida en caso de antecedente de prematuridad) y 18 años hospitalizados en la Fundación HOMI.
- Diagnóstico de primer episodio de infección urinaria por urocultivo con un crecimiento mayor o igual a 50.000 UFC de un uropatógeno en una muestra tomada por sonda o micción espontánea o cualquier recuento para una muestra tomada por punción suprapúbica siempre que la recolección por cualquiera de estas técnicas se haya realizado adecuadamente y se encuentre descrito en la

descripción del procedimiento en la historia clínica. Si el cuadro clínico es altamente sugestivo de infección urinaria y se obtiene un uropatógeno en el cultivo con un menor recuento de colonias o incluso un urocultivo negativo, se podrá considerar su inclusión si el paciente fue tratado como infección urinaria por el médico tratante.

5.5 Criterios de exclusión

- Antecedente de cualquier enfermedad endocrina o metabólica en la cual se describa compromiso del metabolismo del calcio.
- Niños con inmovilización prolongada (hospitalización prolongada, fracturas, discapacidad motora, etc...)
- Antecedente de cualquier patología renal crónica previa.
- Antecedente de cualquier malformación urológica conocida.
- Antecedente conocido de uso de medicamentos nefrotóxicos o que alteren el metabolismo del calcio (por ejemplo, quimioterapéuticos, esteroides, calcio, vitamina D, diuréticos, etc...) en los últimos 6 meses

5.6 Matriz de variables

| Objetivo específico | Nombre de la variable | Descripción de la variable | Nivel de medición | Valores |
|---|-----------------------|---|-------------------------------|--------------------------------------|
| Caracterizar las variables demográficas de los pacientes con primer episodio de infección urinaria. | Edad | Edad del paciente en años medida desde el nacimiento hasta la fecha del aislamiento | Cuantitativa, razón, continua | 0, 0.1, 0.2, 0.3..., 0.9, 1,2,3,4... |
| | Sexo | Sexo según la apariencia de los genitales externos | Cualitativa, nominal | 1=Masculino 2= Femenino |

| | | | | |
|---|--|---|----------------------|---|
| Describir las características del uroanálisis de los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria. | Leucocituria | Presencia de >5 leucocitos por campo de alto poder | Cualitativa, nominal | 1=Con leucocituria 2= Sin leucocituria |
| | Bacteriuria | Presencia de una cruz (+) o más por campo de alto poder | Cualitativa, nominal | 1=Con bacteriuria 2= Sin bacteriuria |
| | Esterasas leucocitarias en uroanálisis | Presencia de esterasas leucocitarias reportadas en el uroanálisis | Cualitativa, nominal | 1=Esterasas positivas 2=Esterasas negativas |
| | Nitritos en uroanálisis | Presencia de nitritos reportados en el uroanálisis | Cualitativa, nominal | 1=Nitritos positivos 2=Nitritos negativos |
| | Hematuria | Presencia de >5 hematíes por campo de alto poder | Cualitativa, nominal | 1=Con hematuria 2= Sin hematuria |
| Determinar la positividad del Gram de orina sin centrifugar de los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria | Gram de orina sin centrifugar | Presencia de gérmenes en el Gram de orina sin centrifugar | Cualitativa, nominal | 0= No se realizó 1=Gram positivo para gérmenes 2= Gram negativo para gérmenes |
| Determinar la positividad del urocultivo de los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria | Urocultivo | Urocultivo con crecimiento de un uropatógeno con UFC > 50000 por micción espontánea y cateterismo vesical o cualquier UFC por punción suprapúbica | Cualitativa, nominal | 0= No se realizó 1= Urocultivo positivo 2= Urocultivo negativo |

| | | | | |
|---|------------------------------------|--|-----------------------------|--|
| <p>Describir el microorganismo aislado en los niños diagnosticados con primer episodio de infección urinaria con urocultivo positivo</p> | <p>Urocultivo</p> | <p>Germen aislado y determinante etiológico de la infección urinaria</p> | <p>Cualitativa, nominal</p> | <p>0=Negativo 1=<i>Escherichia coli</i> 2=<i>Klebsiella spp</i> 3=<i>Proteus spp</i> 4=<i>Enterobacter spp</i> 5=<i>Citrobacter spp</i> 6=<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> 7=<i>Enterococcus spp</i> 8=Otros</p> |
| <p>Determinar alteraciones del calcio sérico en los pacientes hospitalizados por primer episodio de infección urinaria y con hallazgo de hipercalciuria</p> | <p>Calcio sérico alterado</p> | <p>Calcio sérico normal >8,5 y <10,5 mg/dL Hipocalcemia <8,5 mg/dL Hipercalcemia >10,5 mg/dL</p> | <p>Cualitativa, nominal</p> | <p>1= Normal 2= Hipocalcemia 3= Hipercalcemia</p> |
| <p>Estimar con qué prevalencia se presenta hipercalciuria en niños hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria.</p> | <p>Presencia de hipercalciuria</p> | <p>Relación calciuria/creatinuria en muestra de orina aislada >0,8 hasta los 6 meses, >0,6 entre 6 y 12 meses, >0,4 entre 1 y 2 años y >0,2 para mayores de 2 años</p> | <p>Cualitativa, nominal</p> | <p>1= Con hipercalciuria 2= Sin hipercalciuria</p> |

| | | | | |
|---|-----------|--|----------------------|--|
| Describir los hallazgos ecográficos en los niños con primer episodio de infección urinaria a los cuales se les haya realizado dicho estudio | Ecografía | Hallazgos ecográficos de las vías urinarias y los riñones en el episodio de infección urinaria | Cualitativa, nominal | 0= No se realizó 1= Normal 2= Sedimento urinario 3= Engrosamiento vesical 4= Hidronefrosis 5= Pielonefritis 6= Otros |
|---|-----------|--|----------------------|--|

5.7 Recolección de pacientes

A los pacientes hospitalizados con sospecha de infección urinaria, se les realizó una medición de calcio y de creatinina con el objetivo de realizar el índice de calciuria/creatininuria en orina aislada. Se procesaron estos estudios en el remanente de la muestra de orina que les fue recolectada para el procesamiento del urocultivo por su pediatra tratante. La toma de la muestra fue realizada por el personal de enfermería de la institución según protocolos hospitalarios. Dado el diseño del presente estudio no fue posible verificar el proceso de la recolección y se revisó solamente la descripción del procedimiento en la historia clínica.

En los pacientes en los que se encontró un índice positivo para hipercalciuria se les realizó una medición de calcio sérico para descartar la presencia de hipercalcemia. A los pacientes sin hipercalciuria no se les realizó dicha medición.

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Redacción del protocolo | | | | | | | | | | | |
| Presentación y aprobación por parte del comité de investigación del Hospital | | | | | | | | | | | |
| Recolección de la información | | | | | | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | | | | | | |
| Redacción y presentación de informe final | | | | | | | | | | | |

5.11 Presupuesto

| Rubro | Costo |
|--------------------------------|--------------|
| Personal | \$12.400.000 |
| Materiales, estudios y equipos | \$1.432.900 |
| Comunicaciones y transporte | \$184.000 |
| TOTAL | \$14.016.900 |

Gastos de personal

| Cargo | Perfil | Función en el proyecto | Actividades relacionadas | Valor por hora | Dedicación | | Total |
|-----------------------|-------------------------------|--|--|----------------|-----------------|-------------------|-----------|
| | | | | | Horas x semanas | Número de semanas | |
| Asesor epidemiológico | Especialista en epidemiología | Asesoría en los contenidos técnicos y ejecución del proyecto | Asesoría en los contenidos teóricos y prácticos de los protocolos, manuales y ejecución. Entrenamiento del equipo operativo. Diseño de herramientas de sistematización de los datos. Organización de | \$50.000 | 2 | 4 | \$400.000 |

| | | | | | | | |
|----------------|---|-----------------------|--|----------|---|--------------|--------------|
| | | | datos para los análisis. Control de calidad de los datos. Análisis de los datos. Elaboración de las salidas del análisis. | | | | |
| Investigadores | 1 Médico especialista en nefrología pediátrica, 1 médico especialista en radiología 1 médico residente de Pediatría | Creación del proyecto | Gestión administrativa, contratación y compra de equipos, diseño, ajuste y aprobación de formatos e instrumentos, realización de protocolos, supervisión del trabajo operativo, prueba de instrumentos, prueba de metodología, sistematización de la información, análisis de datos. | \$50.000 | 6 | 40 | \$12.000.000 |
| TOTAL | | | | | | \$12.400.000 | |

Gastos en materiales, estudios y equipos

| Equipo | Justificación | Cantidad | Costo Unitario | Total |
|---|--|----------|--------------------|-------------|
| Computador de escritorio | Se requiere para el ingreso de la información a través del formato electrónico | 1 | \$1.000.000 | \$1.000.000 |
| Fotocopias e impresiones | Impresión de documentos y fotocopias de documentación y bibliografía | 100 | \$100 | \$10.000 |
| Laboratorio: Calcio en orina aislada por colorimetría | Se requiere para evaluación de los pacientes según protocolo | 40 | \$5.600 | \$218.400 |
| Laboratorio: Creatinina en orina aislada | Se requiere para evaluación de los pacientes según protocolo | 40 | \$5.100 | \$198900 |
| Laboratorio: Calcio en sangre por colorimetría | Se requiere para evaluación de los pacientes según protocolo | 1 | \$5.600 | \$5.600 |
| TOTAL | | | \$1.432.900 | |

Gastos en comunicaciones y transporte

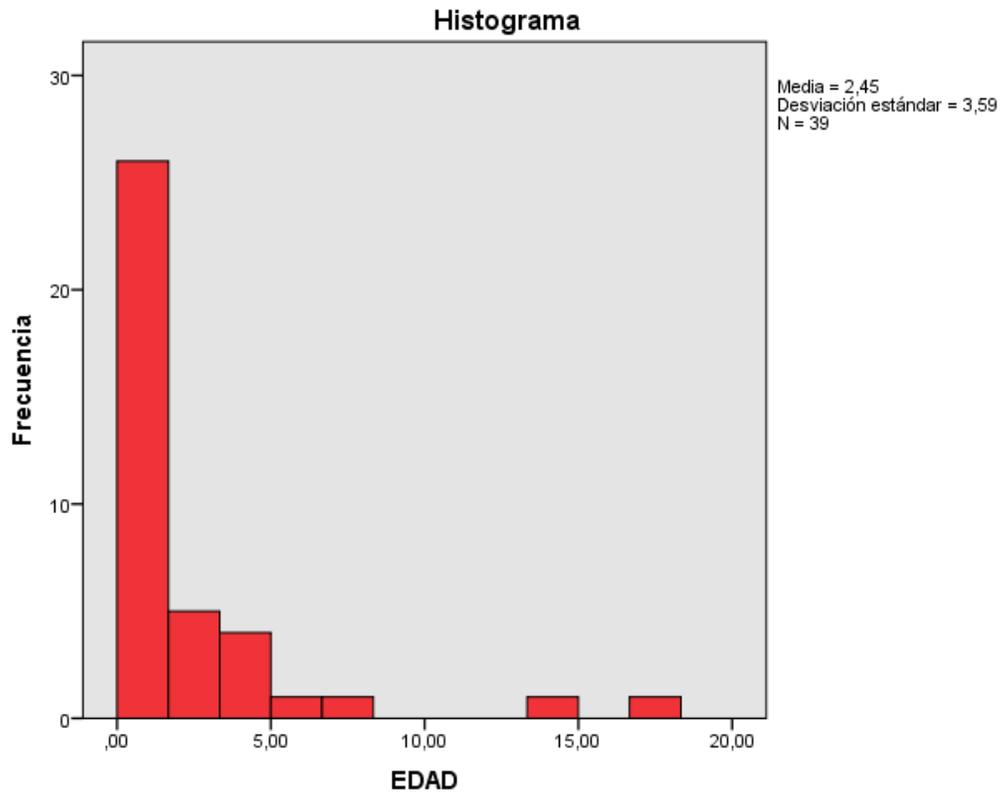
| Concepto | Justificación | Costo unitario | Número | Total |
|---------------------------------------|---|----------------|--------|-----------|
| Traslados Hospital de la misericordia | Traslado para el diligenciamiento de las encuestas. Autorizaciones para la ejecución del proyecto. Gestión de Recursos. | \$1.800 | 80 | \$144.000 |
| Comunicación entre los investigadores | Comunicación vía telefónica entre los investigadores | \$200 | 200 | \$40.000 |
| TOTAL | | | | \$184.000 |

6. Resultados

Luego de la evaluación por el comité de investigaciones del hospital, se acordó con el laboratorio clínico que se guardaría el remanente de toda muestra de orina a la que le fue solicitado un urocultivo. Se identificaron, según el método de recolección, un total de 328 pacientes provenientes de los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización en el periodo comprendido desde el 01 de Junio de 2015 al 31 de Agosto de 2015. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de los niños hospitalizados (en urgencias y en pisos de hospitalización) de los cuales, 39 cumplieron los criterios de inclusión, superaron los de exclusión y sus padres aceptaron el procesamiento de los estudios firmando el consentimiento informado.

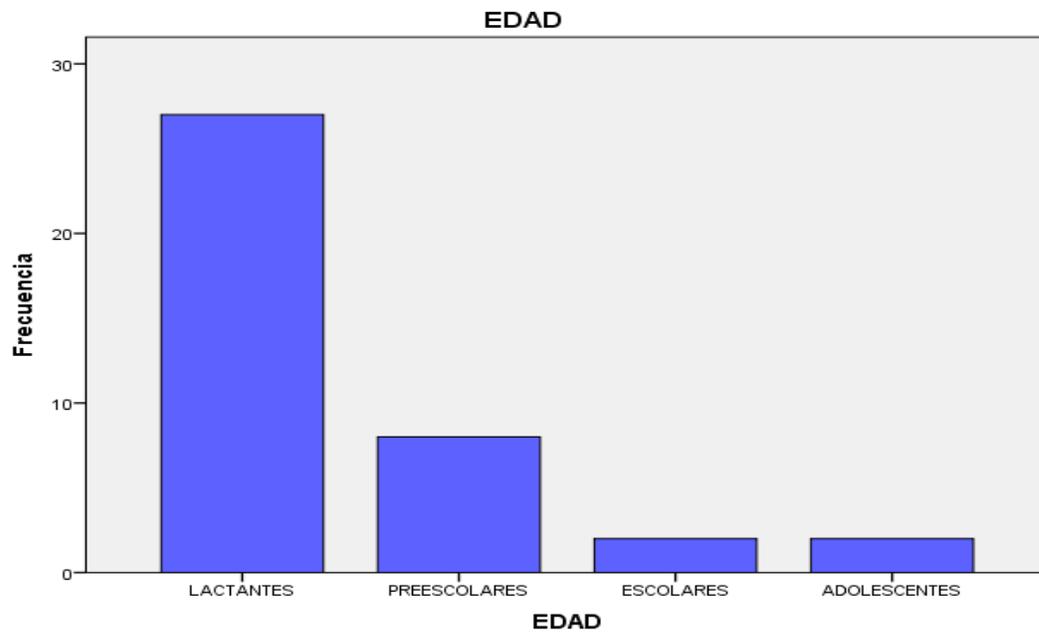
Del total de pacientes, el 71,8% (n=28) corresponde al sexo femenino y el restante al masculino. El rango de edad se situó entre los 2 meses y los 17 años, con una mediana de 1,16 años, siendo el 87,2% menores de 5 años y el 69,2% menores de 2 años. El histograma (Gráfica 6-1) permite observar esta tendencia.

Gráfica 6-1 Comparativo Frecuencia - Edad

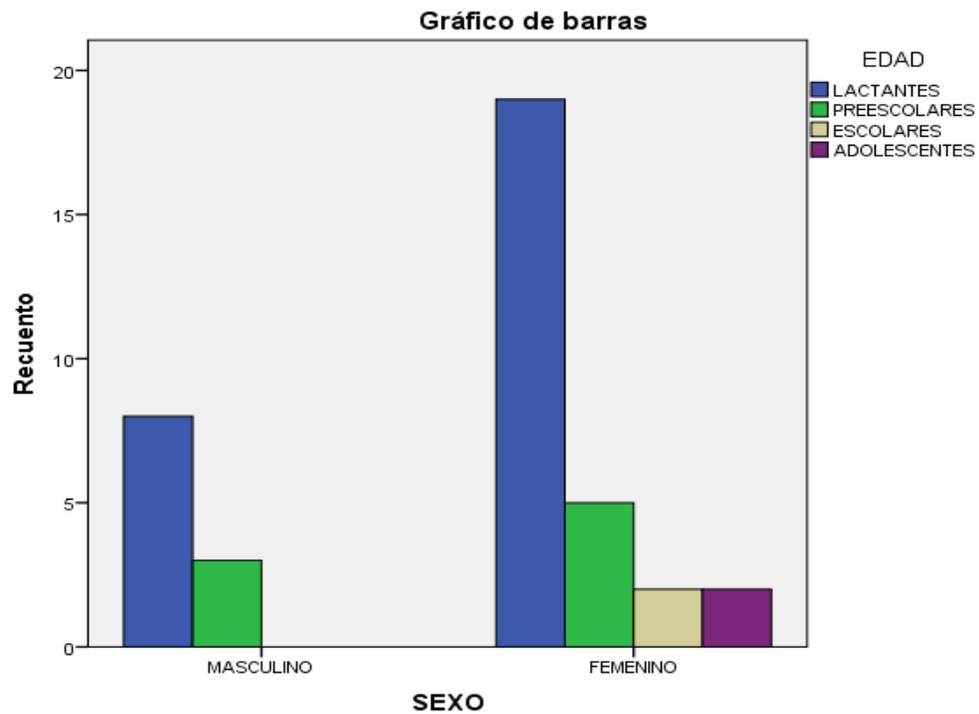


En la muestra analizada, el primer episodio de infección urinaria se presentó principalmente en el grupo etario de lactantes (0 a 24 meses) con un 69,2%. A mayor edad, menor probabilidad de presentación de primer episodio de IVU (Gráfica 6-2). El sexo masculino sólo presentó el primer episodio de infección urinaria en la edad lactante y preescolar (2 a 5 años)(Gráfica 6-3).

Gráfica 6-2 Comparativo frecuencia por grupos etarios



Gráfica 6-3 Comparativo frecuencia por grupo etario y por sexo



En el uroanálisis, se identificó en un 97,4% leucocituria (presencia de > 5 leucocitos por campo de alto poder) y el mismo valor para bacteriuria (presencia de una cruz (+) o más por campo de alto poder). El único aislamiento sin leucocituria (2,6 %) correspondió a un paciente con urocultivo positivo para *E. coli*.

El porcentaje de esterasas leucocitarias positivo fue del 94,9% (n=37) sugiriendo que estas presentan un valor predictivo mayor cuando se comparan con la prueba de nitritos que sólo fue positiva en un 53,8% (n=21). De las muestras con una prueba de nitritos negativos, el 11,1% (n=2) correspondieron a cultivos negativos (tratados como infección urinaria), el 72,2% a infección por *E. coli* y el 16,7% a microorganismos diferentes a *E. coli*. Los gérmenes diferentes a *E. coli* no tuvieron prueba de nitritos positiva, como se observa en la Tabla 6-1.

Tabla 6-1 Tabla cruzada Nitritos - Microorganismo

| | | | MICROORGANISMO | | | | Total |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------|------------------|----------------|-------------|--------|
| | | | NO AISLAMIENTO | Escherichia coli | Klebsiella spp | Proteus spp | |
| NITRITOS POSITIVOS | Recuento | | 2 | 19 | 0 | 0 | 21 |
| | % dentro de NITRITOS | | 9,5% | 90,5% | 0,0% | 0,0% | 100,0% |
| NITRITOS NEGATIVOS | Recuento | | 2 | 13 | 1 | 2 | 18 |
| | % dentro de NITRITOS | | 11,1% | 72,2% | 5,6% | 11,1% | 100,0% |
| Total | | Recuento | 4 | 32 | 1 | 2 | 39 |
| | | % dentro de NITRITOS | 10,3% | 82,1% | 2,6% | 5,1% | 100,0% |

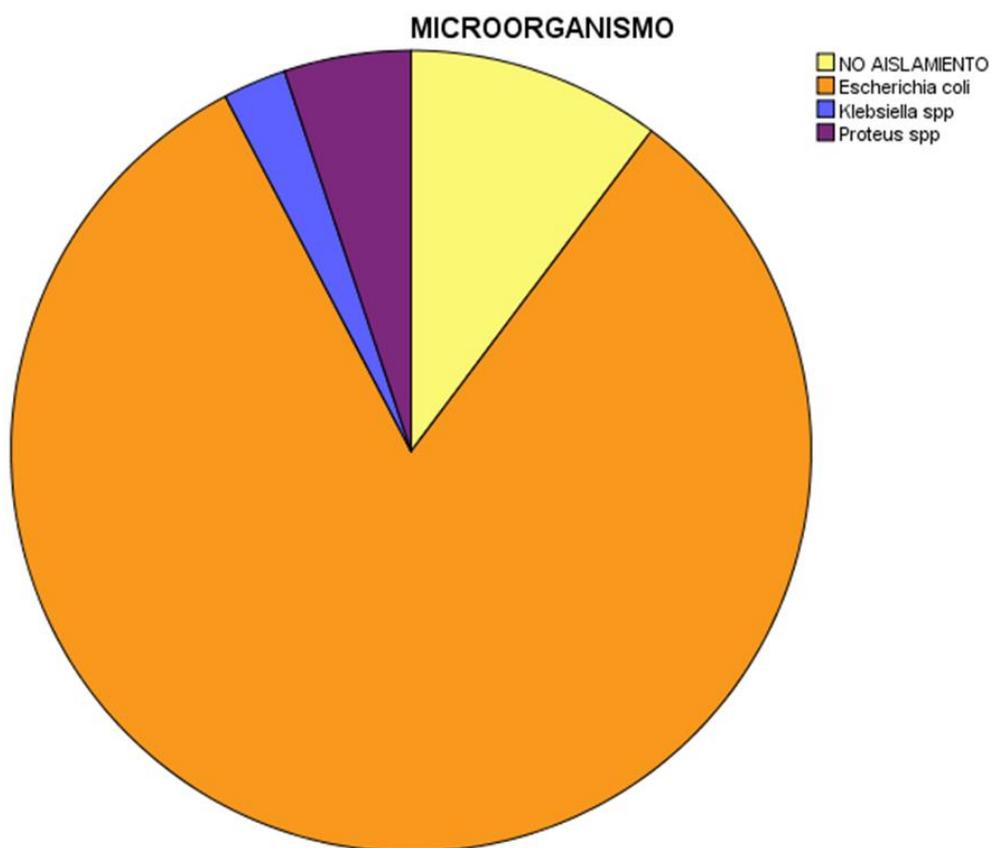
La hematuria en el uroanálisis (más de 5 hematíes por campo de alto poder) se presentó en el 17,9% (n=7) de la muestra (17,9% en sexo femenino vs 18,2% en masculino) (P=0,6). No se encontró hallazgo de hipercalciuria en los casos con hematuria.

La presencia de bacteriuria (presencia de una + o más por campo de alto poder) se identificó en un 97,4% (n=38). El único caso sin bacteriuria en el uroanálisis tuvo un cultivo positivo para *E. coli*.

El Gram de orina sin centrifugar fue realizado al 89,7% de los pacientes (n=35) de los cuales sólo el 2,6% (n=1) fue negativo. Este paciente fue el mismo que no presentó bacteriuria en el uroanálisis y a quien también se aisló una *E. coli* en el urocultivo.

De los 39 pacientes de la muestra, 4 casos (10,3%) tuvieron el urocultivo negativo; sin embargo, se encontró en la revisión de la historia clínica que el pediatra tratante, teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y los hallazgos del uroanálisis, consideró estos pacientes como casos de infección urinaria y recibieron tratamiento para ésta. Del restante 89,7%, la *E. Coli* fue el microorganismo más frecuente 91,4% (n=32), seguido por *Proteus spp* 5,7% (n=2) y *Klebsiella spp* 2,8% (n=1) (Gráfica 6-4).

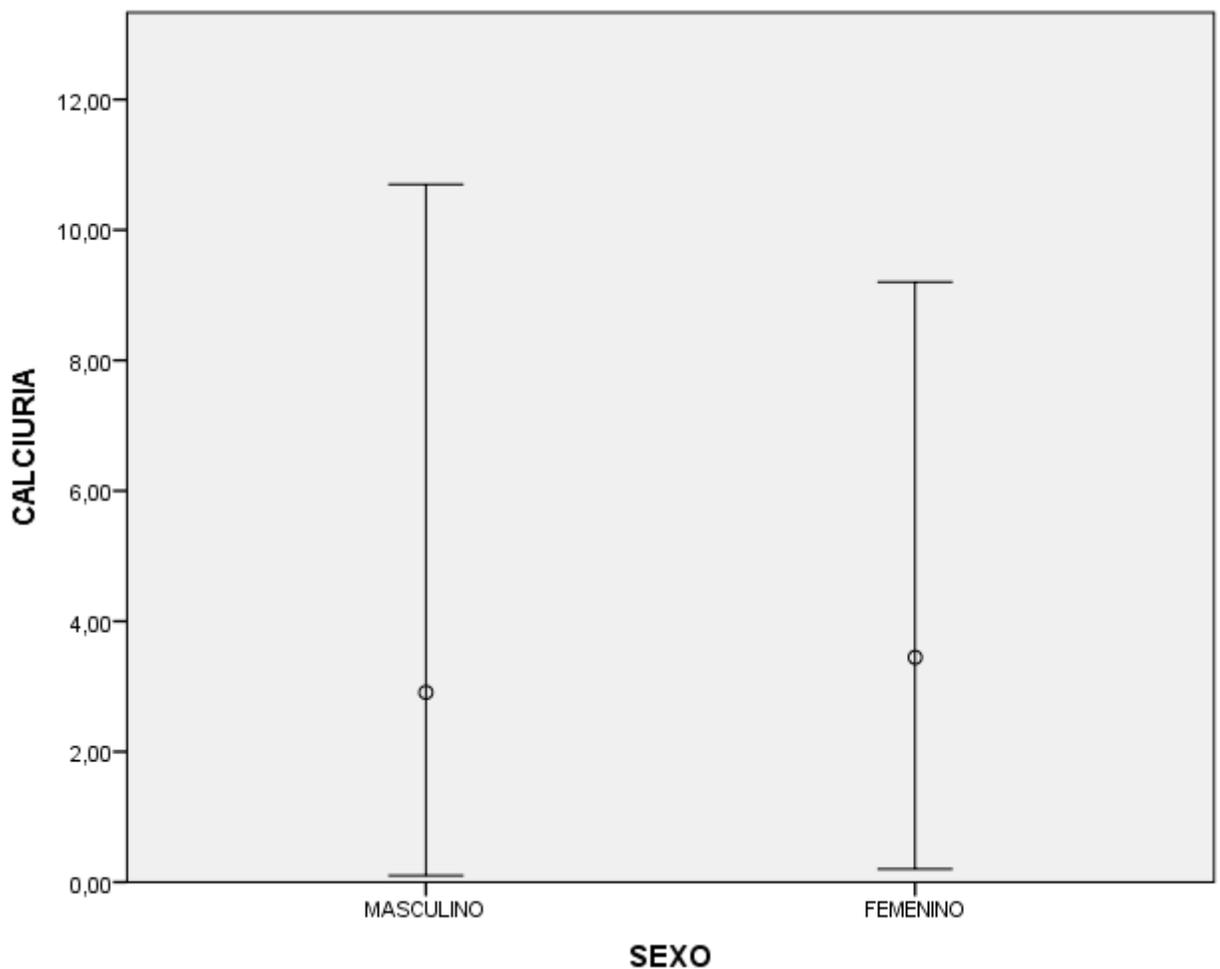
Gráfica 6-4 Frecuencia microorganismos aislados



En los 32 pacientes con urocultivo positivo y con aislamiento de *E. coli*, el perfil de resistencia fue: 28,1% sensible, 59,4% con MIC intermedio o resistente a cefalotina y 12,5% con betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Los aislamientos de *Klebsiella spp* y *Proteus spp* tuvieron la sensibilidad de su especie.

El valor del calcio en orina presentó una media de 3,29 mg/dL con un valor mínimo de 0,1 mg/dL y un máximo de 10,7 mg/dL, con mayores valores de calciuria en el sexo femenino (Gráfica 6-5).

Gráfica 6-5 Frecuencia hipercalciuria por sexo



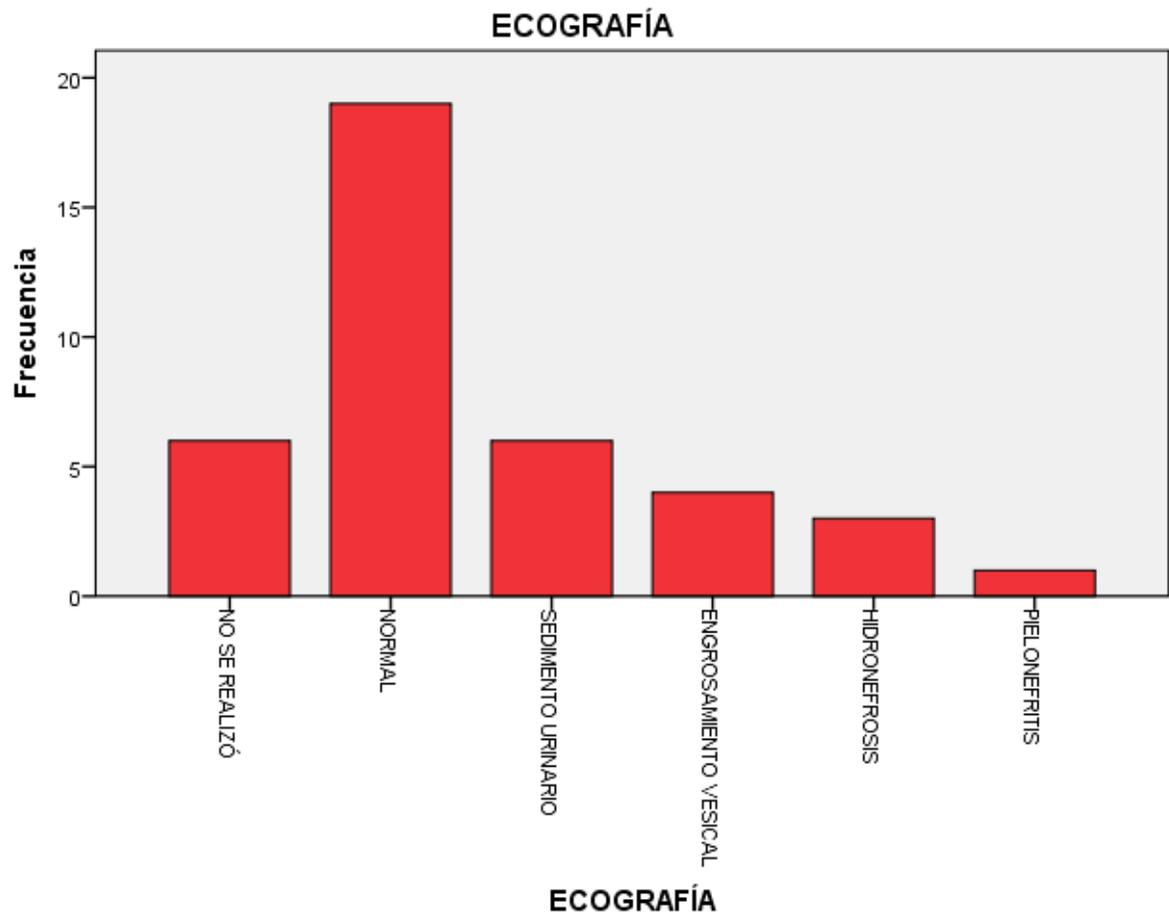
La hipercalcemia, medida en la relación calciuria/creatinuria en muestra aislada, fue positiva para hipercalcemia en el 7,7% del total de pacientes (n=3); 1 de ellos con urocultivo negativo y los otros positivos para *E. coli*. Las edades de los pacientes con hipercalcemia fueron 14 meses, 3 años y 4 años. El paciente con hipercalcemia y sin aislamiento microbiológico presentó hallazgos de nefromegalia leve e hidronefrosis derecha en la ultrasonografía. De los 3 casos con hipercalcemia, 2 correspondían al sexo femenino y 1 al sexo masculino.

La presencia de hipercalcemia en los pacientes estudiados fue identificada en el sexo masculino sólo en preescolares (33,3%) y en sexo femenino en preescolares 25% y lactantes 5,3%.

Uno de los objetivos iniciales del estudio fue la medición de calcio sérico en los pacientes con hallazgo de hipercalcemia. Sin embargo, sólo en un caso fue posible la recolección y procesamiento de la muestra de suero con un resultado que fue normal. En los otros 2 casos con hipercalcemia, no se logró recolectar la muestra para la medición de éste por negativa de los padres en uno de ellos y en el otro, porque el paciente ya no se encontraba hospitalizado al momento de obtener los resultados y no se logró contactar a los cuidadores por vía telefónica.

De los 39 pacientes, al 84,6% (n= 33) se les realizó la ecografía renal y de vías urinarias. El 57,5% (n=19) fueron reportadas como normales, 18,1% (n=6) con sedimento urinario, 12,1 % (n=4) con engrosamiento vesical, 9% (n=3) hidronefrosis y 3% (n=1) con pielonefritis (Gráfica 6-6).

Gráfica 6-6 Frecuencia hallazgos ecográficos



7. Discusión

Como se describió anteriormente, de las 328 historias clínicas revisadas, sólo 39 cumplieron los criterios para ingresar a la fase analítica (11,9%). De las restantes, algunas fueron descartadas por tratarse de pacientes a los que se les dio tratamiento ambulatorio debido a que presentaban un cuadro clínico sugestivo de infección urinaria baja; otros, por presentar comorbilidades asociadas dada la naturaleza de alta complejidad de la institución (pacientes oncológicos, hospitalización prolongada, patología neurológica, entre otras) y los restantes, por el antecedente de infección urinaria a repetición. Este último motivo se debe a que la justificación del estudio es plantear el interrogante de si la hipercalciuria puede ser secundaria a la infección urinaria y no solamente ser un factor predisponente para recurrencia como está ampliamente descrito en la literatura (29,30).

De los 39 pacientes que se incluyeron dentro del estudio, 4 pacientes no tuvieron un aislamiento en el urocultivo. Sin embargo, éstos fueron tenidos en cuenta en el estudio debido a que luego de la revisión de la historia clínica tenían un cuadro altamente sugestivo de infección urinaria, un uroanálisis patológico y en todos los casos, la coloración de Gram en orina sin centrifugar fue positiva para gérmenes(32). De estos 4 casos, 2 habían recibido antibióticos antes de la toma del urocultivo lo cual puede ser un falso negativo de éste. Otros falsos negativos del urocultivo en niños, son la recolección de la muestra en una fase inicial de la enfermedad, el aumento del flujo urinario y la presencia de gérmenes de crecimiento lento, además de las posibles fallas posteriores a la recolección (33).

Respecto a la edad y el sexo más frecuentes en su presentación, el primer episodio de infección urinaria fue predominante en el grupo de lactantes, así como en el sexo femenino, hallazgos que son acordes con lo descrito en la literatura(2,3).De igual forma, en las características del uroanálisis encontramos que los hallazgos que se presentan

con más frecuencia son los resultados positivos para leucocituria, bacteriuria y la prueba de esterasas en acuerdo con la alta sensibilidad reportada para éstas y mostrándose como buenos predictores de infección urinaria. La prueba de nitritos fue positiva sólo en el 54% de los casos lo que se explica por la alta especificidad de la prueba y su baja sensibilidad (11,12). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en los casos con hematuria, de igual forma que en los casos de hipercalciuria.

Dentro de los aislamientos microbiológicos, se encontró de forma predominante a la *E. coli* (91,4%) como microorganismo etiológico seguido por las especies de *Proteus* y *Klebsiella* que aportan 3 casos entre ambos. Esta ampliamente referenciado que la *E. coli* es el principal germen productor de infección urinaria en todos los grupos etarios. No se encontraron aislamientos de ningún Gram positivo, así como de otros Gram negativos menos frecuentes o de hongos, los cuales están relacionados con infección urinaria en individuos con factores de riesgo, que se encontraban excluidos del estudio según el planteamiento del protocolo(6). El Gram de orina sin centrifugar fue positivo en un 97% de los casos, siendo negativo sólo en 1 caso en el que se encontró leucocituria y el urocultivo fue positivo. Lo anterior refuerza la importancia de la adición de la tinción de Gram al uroanálisis en el diagnóstico de la infección urinaria (12,13).

Si bien el perfil de resistencia se encuentra por fuera de los objetivos del presente trabajo, se quiere rescatar que en los aislamientos de *E. coli* se encontró resistencia a las cefalosporinas de primera generación en un 59,4%, antibióticos que son usados como primera elección para el tratamiento de infección urinaria según protocolo de nuestra institución(34). Además, se encontró una producción de BLEE en un 12,5% en acuerdo con la reciente preocupación del incremento paulatino de la resistencia bacteriana en el ambiente comunitario(35).

En los hallazgos ecográficos se evidenció que la mayoría de las ecografías de vías urinarias fueron normales (57%). Las alteraciones más frecuentes en ésta fueron el sedimento urinario y el engrosamiento vesical; y la menos frecuente, los signos sugestivos de pielonefritis. El hecho de encontrar una proporción tan baja de pielonefritis (3%) en las ecografías, a pesar de que todos los pacientes de la muestra hayan cursado con una infección urinaria febril, se explica por el hecho de que la ecografía no es el

estudio de elección para documentar el compromiso parenquimatoso renal como sí lo es la gammagrafía DMSA o el índice de resistencia medido en el doppler de arterias renales, estudios que no se pudieron realizar por limitaciones en el presupuesto(11,18,19). Se incluyeron estos hallazgos ecográficos dado que la mayoría de los pacientes tenían este estudio disponible ya que su pediatra tratante se los había solicitado.

Si bien este trabajo presenta limitaciones al tratarse de una muestra por conveniencia, los resultados fueron similares a los datos aportados por la literatura sobre la relación entre la hipercalciuria y la infección urinaria. Entre estos, la prevalencia de hipercalciuria en la muestra del presente trabajo fue del 7,7% que es similar a la reportada en la población general pediátrica, por debajo de la encontrada en individuos con infección urinaria recurrente (22,23,28,29) y algo menor que en niños con primera infección urinaria la cual se reporta en un 10%(22). Tomando solo los casos con hipercalciuria, la relación entre el sexo femenino y el masculino fue de 2:1 comparada con la del tamaño total de la muestra que fue de 2,5:1. Lo anterior sugiere que no se encontraron diferencias significativas entre los dos sexos si se tiene en cuenta que la infección urinaria es predominante en mujeres(2,22).

Basados en la justificación y planteamiento inicial, el presente trabajo corresponde a una primera fase de acercamiento y descripción de la frecuencia de hipercalciuria en niños con primera infección urinaria encontrando cifras similares a las descritas en otros estudios con un planteamiento similar(22). Debemos partir de que no encontramos en nuestro trabajo que la proporción de hipercalciuria en individuos con primera infección urinaria fuera mayor a lo reportado en la población general y por tanto, la hipótesis de que la tasa de eliminación de calcio fuera mayor en estos niños por compromiso tubular secundario a la infección renal pareciera ser nula. No obstante, dado que al tratarse de una muestra por conveniencia esta no es representativa de la población general, es importante realizar un estudio posterior con una muestra más grande garantizando realizar un seguimiento clínico con el fin de determinar si aquellos pacientes que presentan hipercalciuria la resuelven una vez se supera el proceso inflamatorio agudo y en lo posible, documentando el compromiso renal con alguna prueba diagnóstica.

8. Conclusiones

La hipercalciuria idiopática ha sido considerada como un factor de riesgo para presentar recurrencia de la infección urinaria. La relación entre la hipercalciuria y la infección urinaria se ha encontrado con más frecuencia cuando hay evidencia de alguna alteración anatómica de la vía urinaria o el antecedente de urolitiasis o del síndrome de disfunción de vejiga e intestino. Sin embargo, a la fecha no hay estudios que planteen una asociación causal entre la infección urinaria como desencadenante de la hipercalciuria al ser ésta el resultado de una disfunción tubular transitoria desencadenada por la infección en el parénquima renal.

Debido a la metodología de este trabajo, no se puede afirmar que la relación entre la hipercalciuria y la infección urinaria en el primer episodio sea una asociación causal. No obstante, es importante empezar por identificar con qué frecuencia se presenta dicha asociación. Los resultados en este estudio, con las limitaciones ya descritas, sugieren que podría descartarse la hipótesis planteada al no encontrar mayor frecuencia de hipercalciuria en niños que cursan con una primera infección urinaria que la reportada en la población general, sin poderse realizar una afirmación en este sentido debido al limitado número de la muestra. Sin embargo, queda abierta la posibilidad de realizar estudios posteriores con un diseño en el que se garantice un seguimiento a los pacientes con hipercalciuria para definir si ésta resuelve al mejorar el proceso inflamatorio e idealmente, de forma concurrente, documentar la pielonefritis con una prueba diagnóstica como la gammagrafía DMSA o el doppler de vasos renales con el fin de comparar la prevalencia de hipercalciuria en pacientes con y sin compromiso renal durante la infección .

Bibliografía

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239–50.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):302–8.
3. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*. 1998 May;87(5):549–52.
4. Koyle MA, Shifrin D. Issues in febrile urinary tract infection management. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Aug;59(4):909–22.
5. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999 Apr;103(4 Pt 1):843–52.
6. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):222–7.
7. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan 1;30(1):14–8.
8. (UK) NCC for W and CH. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. 2007.

9. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 2007 Dec 26;298(24):2895–904.
10. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006 Jun;53(3):379–400, vi.
11. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595–610.
12. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jan;21(1):1–11, 88.
13. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 1999 Nov;104(5):e54.
14. Nader AS, Hoberman. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2014 [cited 2015 Feb 15]. Available from: www.uptodate.com
15. 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 Jul;124(1):23–9.
16. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr*. 1994 Apr;124(4):513–9.
17. Pérez C. Evaluación de la Gamagrafía Renal con DMSA y el Ultrasonido Renal en el Diagnóstico de Infección de Vías Urinarias Altas en Pacientes Pediátricos.

18. Ozçelik G, Polat TB, Aktaş S, Cetinkaya F, Fetinkaya F. Resistive index in febrile urinary tract infections: predictive value of renal outcome. *Pediatr Nephrol.* 2004 Feb;19(2):148–52.
19. Halevy R, Smolkin V, Bykov S, Chervinsky L, Sakran W, Koren A. Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2004 Sep;19(9):987–91.
20. Smith J. Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children [Internet]. UpToDate. 2013 [cited 2015 Feb 16]. Available from: www.uptodate.com
21. Langman CB, Moore ES. Hypercalciuria in clinical pediatrics. A review. *Clin Pediatr (Phila).* 1984 Mar;23(3):135–7.
22. Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2007 Sep;22(9):1291–5.
23. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 1984 Nov;143(1):25–31.
24. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol.* 1995 Feb;9(1):39–44.
25. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):577–82.
26. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol.*

- 1992 Mar;6(2):149–57.
27. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*. 1993 Sep;123(3):393–7.
 28. Alt A, Sönmez F, Semerci N. The relationship between urinary tract infection and calcium excretion in children. *Turk J Pediatr*. 2012;54:387–92.
 29. Balestracci A, Luciana D, Battaglia M, Toledo I. Hipercalciuria idiopática en niños con infección del tracto urinario Idiopathic hypercalciuria in children with urinary tract infection. 2014;112(5):428–33.
 30. Gheissari A, Adjoodani T, Eshraghi P. Hypercalciuria, a promoting factor to urinary tract infection in children. *Urol Ann*. 2009;1(2):52.
 31. Mortazavi F, Sheykhloo M. Role of Hypercalciuria in Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr Nephrol*. 2014;2(4):147–50.
 32. Franz M. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Nov 1;14(11):2746–53.
 33. Srirangaraj S. Antibiotic screening of urine culture as a tool for interal quality audit. *Australas Med J*. 2014 Mar 4;7(2):73–7.
 34. Camacho G, Marquez K. Guía de Manejo Terapia Antimicrobiana - Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia; 2015.
 35. Arias G. Características clínicas y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de enterobacterias causantes de IVU de origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red

GREBO 2009-2010. 2011.