



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA,
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, NUTRICIÓN Y
BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA
CIENCIA**

TESIS DOCTORAL:

**DESARROLLO DE UN MODELO
PREDICTIVO DE BAJO RIESGO DE
INFECCION INVASIVA SECUNDARIA
EN LACTANTES FEBRILES MENORES
DE 90 DÍAS DE VIDA CON UNA
INFECCION DEL TRACTO URINARIO**

Presentada por Roberto Velasco Zúñiga para
optar al grado de
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Santiago Mintegi Raso
Hermenegildo González García

ÍNDICE

1. Introducción

1.1. La fiebre

1.2. La edad. El lactante febril

1.3. Antecedentes.

1.4. El aspecto.

1.5. Anamnesis y exploración física. La focalidad.

1.6. Las infecciones bacterianas potencialmente graves

1.6.1. La infección del tracto urinario

1.6.1.1. Etiopatogenia. La *Escherichia coli*.

1.6.1.2. Sintomatología

1.6.1.3. Diagnóstico

1.6.1.4. Tratamiento

1.6.2. La bacteriemia

1.6.3. La meningitis

1.7. Protocolos de manejo del lactante febril e identificación del paciente grave

2. Justificación

3. Objetivos

4. Resultados

4.1. Describir las características clínicas y analíticas de lactantes febriles con infección de orina confirmada con bajo riesgo de desarrollar complicaciones

- ESTUDIO 1

Velasco-Zuñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernandez-Arribas JL, Serrano-Carro B, Campo-Fernandez N, Puente-Montes S. Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 642-645.

4.2. Elaborar un modelo predictivo de lactantes febriles menores de 90 días de vida con sospecha de infección urinaria y bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva

- ESTUDIO 2

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, and the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Febrile Young Infants With Altered Urinalysis At Low Risk For Invasive Bacterial Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:17-21

4.3. Determinar el valor diagnóstico de la tira de orina para la detección de urocultivos positivos en lactantes febriles menores de 90 días de vida

- ESTUDIO 3

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr*. 2015;104:e39-44.

4.4. Describir la importancia del análisis de orina en el manejo de los lactantes febriles con urocultivo positivo.

- ESTUDIO 4

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, and the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Importance of urine dipstick in evaluation of febrile infants with positive urine culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Network's (RiSEUP-SPERG) study. *Pediatr Emerg Care*. In press

5. Discusión
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

*Medicina: ciencia y arte de precaver y curar
las enfermedades del cuerpo humano.*

Ésta es la definición de la Medicina que podemos encontrar en el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Y sin embargo, si preguntáramos a cualquier profano, nos diría que el médico es “el que cura a los enfermos”. No es raro, puesto que durante siglos los médicos nos hemos centrado casi exclusivamente en la segunda parte de esta definición.

Esto ha cambiado en los últimos tiempos. En la actualidad el médico dedica una mayor parte de su esfuerzo a cumplir con la primera parte de su misión, la de precaver (prevenir) la enfermedad. Este cambio viene motivado, en su mayor parte, por las diferentes necesidades de la sociedad actual.

Si escuchamos a nuestros abuelos, o incluso bisabuelos, si es que tenemos la suerte de gozar aún de su compañía, nos contarán cómo en sus tiempos las familias tenían un gran número de hijos, y que con frecuencia los hermanos mayores hacían el papel de padres y madres, mientras éstos trabajaban. Además, gran parte de la población vivía en el medio rural, con difícil acceso a los recursos sanitarios. Esto conllevaba que ante la enfermedad los primeros cuidados se recibieran de la propia familia, y sólo en aquellos casos en los que la evolución no era la adecuada se consultaba con el médico, el cual en numerosas ocasiones poco podía hacer ante la gravedad de los cuadros clínicos que encontraba. Esta situación ha cambiado de manera radical en el que conocemos como Primer Mundo, donde las familias suelen tener uno, o a lo sumo dos hijos, y donde la proporción de la población residente en el medio rural es mucho menor, e incluso para estos últimos es relativamente sencillo el hacer uso de los recursos sanitarios. Estas diferencias sociales suponen, sin duda alguna, una diferencia en la expresividad clínica de la enfermedad a la que se enfrenta el médico. Por este motivo, los signos y síntomas que los estudiantes de Medicina aprenden durante su formación son cada vez menos relevantes. Un pediatra verá gran número de meningitis a lo

largo de su ejercicio profesional, pero pocas de ellas tendrán unos signos de Kernig y Brudzinsky como los que estudió durante su carrera¹. También podrá ver cuadros de hipertensión intracraneal, pero pocas veces podrá apreciar la triada de Cushing de la que oyó hablar².

Cada día son atendidos en las Urgencias de Pediatría de todos los hospitales un gran número de niños, muchos de ellos sin patologías graves, pero entre los cuales se encuentra un pequeño porcentaje de pacientes que sin una atención adecuada desarrollarán cuadros clínicos de mayor gravedad, incluso fatales. Poder atajar la evolución de estos cuadros con la mayor premura es de vital importancia, en primer lugar por el bienestar del niño y su familia, y en segundo lugar, aunque no carente de importancia, por el coste que la enfermedad supone a la sociedad, en forma de mayor gasto sanitario y de días de trabajo perdidos por las familias. El reto del Pediatra de Urgencias es saber detectar esos niños antes de que la semiología de su enfermedad sea patente, y quizá irreversible. Además, debe conseguirlo con la menor agresividad posible, buscando el menor consumo de recursos necesario, e intentando no realizar pruebas que puedan generar algún tipo de daño en el paciente (p.ej. el dolor del pinchazo para extraer una analítica, la radiación de una radiografía, etc.) si éstas no son imprescindibles, pero tratando de garantizar la mayor seguridad del niño. Para conseguir este objetivo, el médico ha de valerse en ocasiones de otras herramientas además del “ojo clínico”.

1.1 La fiebre

Se ha escrito mucho acerca de la fiebre, sin que lleguemos a comprenderla del todo tras tantos años de estudio. Durante siglos se pensó que era el mecanismo que usaba el cuerpo para recuperar la homeostasis. Rufo de Éfeso (Siglo II) afirmaba que “si había un médico suficientemente hábil como para producir fiebre, sería inútil buscar algún otro remedio contra la enfermedad”, y Du Bois afirmaba que “la terapia a través de la fiebre había demostrado ser relativamente segura y beneficiosa”³.

El mecanismo de producción de la fiebre consta de varios pasos; primero, el microorganismo invasor reacciona con el monocito que lo fagocita, el cual libera

un pirógeno endógeno; segundo, el pirógeno endógeno actúa sobre los sistema de control de la termorregulación del sistema nervioso central en el hipotálamo; y tercero, el sistema termorregulador responde elevando la temperatura⁴.

Este mecanismo descrito puede ser activado mediante pirógenos exógenos liberados por diferentes fuentes (toxinas, agentes infecciosos, complejos antígeno-anticuerpo). Estos pirógenos exógenos producen fiebre en humanos mediante la inducción de la formación pirógenos endógenos por parte de los leucocitos. Hay múltiples pirógenos endógenos identificados, como son la interleukina-1, interleukina-6, el factor alfa de necrosis tumoral y diferentes interferones. Si bien el mecanismo íntimo de producción de las fiebre no es completamente conocido, parece que estas proteínas, tras ser sintetizadas, entran en la circulación e interactúan con receptores neuronales especializados en el hipotálamo, donde estimulan la producción de prostaglandinas (PG), fundamentalmente PGE2, monoaminas y, probablemente, AMP cíclico. La PGE2 es probablemente el mediador más importante en la respuesta febril, mediante la interacción con neuronas del núcleo preóptico hipotalámico elevando el punto de ajuste termorregulador. Esta interacción deriva en una serie de efectos, siendo el principal a través del centro vasomotor, que resulta en una vasoconstricción de los lechos cutáneos y un re-direccionamiento de la sangre hacia tejidos más profundos, minimizando la pérdida de calor por la piel. Además, disminuye la sudoración, baja la secreción de vasopresina (lo que conduce a una disminución del volumen extracelular que requiere calentamiento) y se estimulan ajustes de comportamiento, como los escalofríos y la búsqueda de un ambiente más cálido. Todos estos diferentes estímulos combinados conducen a una elevación de la temperatura.

La respuesta febril también incluye la participación de ciertos mecanismos neuroendocrinos. Así, disminuye el metabolismo de la glucosa facilitándose la lipólisis y proteólisis, privando a las bacterias de su sustrato preferido. La anorexia inducida por la fiebre también disminuye la biodisponibilidad de glucosa para los microorganismos. Dentro de toda esta cascada metabólica tiene lugar la producción y liberación al torrente sanguíneo de ciertas proteínas, llamadas reactantes de fase aguda o biomarcadores. Dentro de este grupo de

proteínas, las más estudiadas son la proteína C reactiva y la procalcitonina, claves ambas en el proceso diagnóstico, puesto que su medición se ha demostrado útil para determinar tanto la etiología como la gravedad del cuadro infeccioso (p.ej. invasividad)⁵.

No hay un consenso firme a la hora de determinar cuál es el punto de corte para considerar qué temperatura se denomina fiebre, pero la más comúnmente aceptada en Pediatría son los 38°C⁶.

El lugar de medición de la fiebre es también motivo de controversia. Si bien la temperatura corporal central puede medirse con máxima precisión en la arteria pulmonar, la invasividad de este método lo hace a todas luces inviable para su uso en el día a día. Tradicionalmente los lugares más utilizados para la medición de la temperatura eran la cavidad oral, la axila y el recto, siendo este último el lugar de elección para los lactantes, por su rapidez y precisión⁷. Clásicamente se usaban termómetros de mercurio, pero la dificultad para su reciclaje y su prolongada permanencia en el ecosistema provocaron su retirada en la última década, y su sustitución por otros termómetros con sustancias menos contaminantes, como el galio, o por termómetros digitales. Además, en los últimos veinte años se han comercializado otros sistemas de medición de la temperatura mediante infrarrojos, bien en la arteria temporal o en la arteria timpánica, aunque éstos sistemas tienen una fiabilidad moderada comparados con los termómetros tradicionales^{8,9}. La *fiebre táctil*, medida por el contacto con la mano o similar, sin la ayuda de un termómetro ha demostrado ser un método muy sensible, pero poco específico, aunque debe ser tenido en cuenta cuando es motivo de consulta en Urgencias¹⁰. Pese a todo, es muy importante objetivar la fiebre, puesto que permite situar al paciente en un lugar determinado de los diversos esquemas de manejo del paciente con fiebre, en función de su riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva¹¹⁻¹⁶. Se define una infección bacteriana invasiva como el aislamiento de un germen patógeno en un líquido estéril en condiciones normales (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o líquido intraarticular).

En general, la evaluación de un niño con fiebre se limita a una buena anamnesis y una detallada exploración física. En muchas ocasiones, la

anamnesis y la exploración física son suficientes para que el médico sea capaz de identificar la causa de la fiebre o, lo que es más importante, si el niño padece una enfermedad grave. De esta manera, como analizaremos después, ciertas condiciones como son la alteración del estado general del niño, la presencia de ciertos antecedentes, etc. condicionan el manejo de estos pacientes. En otras ocasiones, sin embargo, la anamnesis y la exploración física no son suficientes para descartar una enfermedad grave y el médico debe recurrir a la práctica de exploraciones complementarias. Así, en ciertos grupos de pacientes, la conveniencia de solicitar o no pruebas complementarias depende de ciertos aspectos como, por ejemplo, el grado de elevación de la temperatura y la edad de los mismos pacientes como se abordará posteriormente.

1.2. La edad: el lactante febril

La definición de lactante es diferente dependiendo de los autores, pero las dos más comúnmente aceptadas comprenden al niño menor de 2 ó 3 años. La mayor parte de la demanda asistencial en un Servicio de Urgencias Pediátricas es generada por pacientes menores de tres años¹⁷. El abordaje de este tipo de pacientes difiere sobremanera del de los niños mayores por diversos motivos. Por un lado, la gran mayoría de esos pacientes no han desarrollado suficientemente su lenguaje como para poder expresar de manera clara su sintomatología¹⁸. Esto supone para el pediatra un mayor reto, además de otorgar mayor importancia, si cabe, a la exploración física del paciente. Más aún si consideramos que la expresividad de cualquier proceso infeccioso es más inespecífica en este grupo de pacientes. Hallazgos clásicos de ciertos procesos infecciosos son más raros en estos pacientes: la rigidez de nuca, la puñopercusión positiva, etc.

En la actualidad la gran mayoría de las consultas por cuadros febriles se realizan en las primeras 24-48 horas de inicio de la fiebre¹⁹. Algunos trabajos muestran como en menores de tres meses de vida, que son el objeto de estudio de este trabajo de investigación, más de la mitad consultan en las

primeras seis horas de inicio de los síntomas²⁰. La consecuencia inmediata de este hecho es que, en muchas ocasiones, pacientes con infecciones graves no presentan sintomatología alguna en el momento de su atención en Urgencias¹⁶. Por otra parte, el neonato, entendiendo como neonato el menor de 28 días de vida, aún no ha desarrollado de manera adecuada su sistema termorregulador, lo que provoca que en no pocas ocasiones pacientes con cuadros infecciosos potencialmente severos presenten temperatura normal o incluso hipotermia. Otra gran diferencia en el abordaje del lactante es el riesgo que presentan de padecer infecciones graves es inversamente proporcional a la edad del paciente. El riesgo es máximo en el lactante febril menor de 21 días de vida, y hasta un 23% de pacientes menores de 3 meses presentará una infección bacteriana potencialmente grave (IBPG), entendiendo como tales además de las infecciones bacterianas invasivas, la infección del tracto urinario, la neumonía, la osteomielitis, la celulitis y la gastroenteritis bacteriana^{21,22}. Se considera infección invasiva el aislamiento de una bacteria patógena en el cultivo de un líquido habitualmente estéril. Principalmente se refiere a sangre o a líquido cefalorraquídeo, aunque también a líquido pleural o articular. Las infecciones más temibles son sin lugar a dudas la meningitis bacteriana y la sepsis grave.

Este mayor riesgo es en gran medida debido a la inmadurez del sistema inmune de los neonatos y lactantes pequeños (menores de tres meses de edad), especialmente de la funcionalidad de los leucocitos polimorfonucleares, lo que hace a este grupo de pacientes especialmente susceptibles a las infecciones bacterianas invasivas²³⁻²⁵.

El origen de las infecciones también varía, siendo las infecciones de orina la IBPG más frecuente en menores de tres meses, y como consecuencia, la *Escherichia coli* el germen más frecuente y el principal causante de las infecciones invasivas (bacteremia y meningitis) secundarias a estas infecciones de orina^{26,27}. En niños entre 3 y 24 meses, en cambio, es la bacteriemia oculta la infección bacteriana invasiva más frecuente, y el *Streptococcus pneumoniae* el principal agente etiológico. En niños entre 2 y 5 años, la infección bacteriana

invasiva más frecuente es la bacteremia secundaria a neumonía, siendo también *Streptococcus pneumoniae* el germen más frecuentemente aislado²⁸.

Por las razones anteriores, el manejo del lactante con fiebre, especialmente el menor de tres meses, es mucho más agresivo que en el niño mayor. Numerosos autores han elaborado distintos protocolos de manejo^{6,13,14,16}. Todos estos protocolos persiguen un objetivo común, que es la identificación de los pacientes que desarrollarán una infección bacteriana invasiva y su tratamiento precoz, cuando aún se encuentran en las primeras fases de su evolución, e intentando reducir al mínimo posible el número de pacientes libres de enfermedad que son tratados. Para ello, los distintos protocolos se ayudan de unas u otras pruebas de laboratorio, además de los hallazgos clínicos, combinando todos ellos, en función del riesgo que se estime como aceptable para cada entorno clínico.

1.3. Antecedentes personales

En la gran mayoría de los protocolos anteriormente comentados se hace distinción entre el lactante pequeño previamente sano y aquel con antecedentes patológicos, ya que éstos últimos presentan un riesgo mayor de infecciones graves, por lo que no pueden ser valorados de igual manera que los pacientes previamente sanos^{11,29,30}. Sin embargo, qué antecedentes patológicos deben ser tomados en cuenta es algo en lo que la comunidad médica no ha llegado aún a un consenso. Algunos autores consideran todo ingreso previo como un factor de riesgo, mientras que otros consideran tan sólo aquellos ingresos por patología infecciosa³¹. La existencia de una patología de base también es habitualmente considerada como un factor facilitador del desarrollo de infecciones potencialmente graves, pero no hay uniformidad en qué enfermedades deben ser incluidas dentro de la denominación “patología de base”. Sí que parece claro que pacientes con patología neurológica grave o con dispositivos como derivación ventrículo-peritoneal o catéteres periféricos, son factores predisponentes para presentar infecciones graves. Sin embargo, menos del 10% de los lactantes atendidos por fiebre en los servicios de

urgencias presentan algún tipo de patología crónica de base, siendo la mayoría lactantes pequeños febriles previamente sanos³².

1.4. El aspecto.

En la valoración de un lactante febril, la primera herramienta diagnóstica será el juicio clínico previo. Cuando un médico experimentado considera que un lactante tiene un aspecto alterado, su probabilidad de padecer una infección grave aumenta drásticamente^{33,34}.

Es esencial valorar el tono del paciente, su actitud, vitalidad, si el niño sigue con la mirada, si tienen un llanto consolable o no. El color de piel y mucosas también indicará si el paciente tiene o no una perfusión adecuada. Un paciente con una infección grave que desencadene un shock presentará una redistribución vascular hacia los órganos princeps, lo que causará una perfusión cutánea alterada, que se puede reconocer por una cianosis periférica, o una “piel moteada”³⁵. Además, ciertas bacterias son causantes de cuadros de coagulación vascular diseminada, cuya principal sintomatología cutánea será la aparición de un rash purpúrico.

En las infecciones bacterianas graves es menos frecuente encontrar clínica respiratoria, excepto en los cuadros de shock ya avanzado, en los que el fallo cardiorrespiratorio es inminente. Esta clínica se observa frecuentemente en las infecciones víricas de vías superiores (las más comunes) o inferiores, como la bronquiolitis. Las infecciones respiratorias de origen bacteriano, como la neumonía, son menos frecuentes en los lactantes³⁶.

En la pasada década la Academia Americana de Pediatría desarrolló una herramienta de aproximación al paciente pediátrico en Urgencias, el Triángulo de Evaluación Pediátrico (TEP), una herramienta rápida y tremendamente útil para la valoración inicial del paciente pediátrico. Es de fácil aplicación, puesto que no requiere de fonendoscopio, otoscopio, o cualquier

otra herramienta más allá de la visión y el oído del facultativo³⁷. Esta herramienta trata, en síntesis, de estructurar la valoración subjetiva que todo sanitario hace al ver por vez primera a un paciente.

En la gran mayoría de los centros hospitalarios donde se usa el TEP, su evaluación se realiza en el triage, por parte del personal que realice esta tarea en el centro (personal médico o de enfermería)^{38,39}

Como su nombre indica, se compone de tres lados: la apariencia del paciente, su trabajo respiratorio y su circulación cutánea. Con ellos, el TEP no nos proporciona un diagnóstico del paciente, pero sí una valoración de estado fisiológico y de sus necesidades urgentes para mantener una adecuada homeostasis^{16,20}.

No hay duda en la comunidad científica de que ante un paciente con mal aspecto siempre debe sospecharse una infección grave, y por tanto las medidas deben encaminarse a un tratamiento lo más precoz posible. Pero estos pacientes representan en torno al 10% de los lactantes que consultan por fiebre, siendo el otro 90% el auténtico reto diagnóstico para el pediatra de Urgencias¹⁶.

1.5. Anamnesis y exploración física. La focalidad.

La Sociedad Española de Urgencias Pediátricas define el síndrome febril sin foco como el aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal para la edad del niño (38°C rectal), en el que tras la anamnesis y la exploración física, y en ocasiones exploraciones complementarias, no se evidencia un motivo que la justifique.

Más de tres cuartas partes de los lactantes atendidos en Urgencias hospitalarias por un cuadro de fiebre presentan un foco que justifique el origen de esta fiebre¹². En la mayoría de los casos la sintomatología es la propia de infecciones respiratorias de vías altas, como rinorrea, roncus respiratorios, etc⁴⁰. En otras ocasiones la exploración puede sugerir otros focos de infección, que si bien pueden hacer menos necesaria la realización de pruebas complementarias, sí que obligan a permanecer alerta acerca de la posible evolución del paciente. Una otoscopia, por ejemplo, en la que vemos un

tímpano hiperémico y abombado y un oído medio ocupado por contenido purulento nos facilitará el diagnóstico de una otitis media, cuadro que en un lactante pequeño puede acarrear complicaciones, o un aumento en el número de deposiciones, sugerirá un cuadro de gastroenteritis aguda, que será de origen viral en la mayoría de los casos, pero que en ocasiones puede ser causada por bacterias con potencial para pasar al torrente sanguíneo y generar complicaciones graves⁴¹.

En ocasiones la exploración física puede mostrar inflamación de piel o tejidos blandos, que justifiquen el origen de la fiebre. En el neonato es muy importante comprobar la ausencia de eritema u otros signos inflamatorios en la piel próxima al cordón umbilical, por ser una fácil puerta de entrada para gérmenes al torrente sanguíneo.

En este punto se podría abordar, sin ser exactamente exploración física, el mal olor de la orina. Tradicionalmente se consideraba que la referencia por parte de los padres de un olor “fuerte” en la orina del lactante era un síntoma muy sugestivo de infección del tracto urinario, y obligaba a descartar esta infección con las pruebas complementarias que más adelante se describen. En 2012, un trabajo demostró que el mal olor de la orina referido por los padres tenía una sensibilidad del 57% y una especificidad del 68% para el diagnóstico de infección del tracto urinario⁴². Es importante recordar que cuando un paciente presenta fiebre, aumentan sus pérdidas respiratorias de líquidos, lo que hace que la orina esté más concentrada, pudiendo tener un olor más fuerte del habitual.

1.6. Las infecciones bacterianas potencialmente graves.

Las infecciones bacterianas potencialmente graves son, como su propio nombre indica, aquéllas con una mayor posibilidad de causar complicaciones severas en un paciente. Dentro de esta definición se incluyen en el lactante pequeño las infecciones del tracto urinario, la neumonía, la celulitis, la gastroenteritis bacteriana, la osteomielitis y las infecciones bacterianas invasivas, definidas anteriormente (bacteriemia/sepsis, meningitis, artritis y la infección del líquido pleural).

Los principales gérmenes causantes de infecciones bacterianas potencialmente graves son la *Escherichia coli*, *Enterococo faecalis* y otras bacterias colonizadoras del tracto digestivo, causantes de la mayor parte de las infecciones del tracto urinario, así como el *Streptococcus agalactiae*, el *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Stafilococcus aureus*, y en menor medida *Listeria monocytogenes* y *Haemophilus influenzae* tipo B³³.

Al atender a un lactante con fiebre sin focalidad es importante conocer la prevalencia de los gérmenes más frecuentes de nuestro entorno, así como el estado de vacunación, que nos permitirán conocer el riesgo de padecer una infección potencialmente grave, condicionando nuestra actitud clínica⁴³.

En los lactantes sin clínica respiratoria es muy poco frecuente el desarrollo de neumonías, por lo que no está indicado el despistaje de rutina de esta patología con la radiografía de tórax^{44,45}. Sin embargo, algunos autores sí que han demostrado una frecuencia relativa de neumonías mayor en pacientes mayores de tres meses de vida con temperaturas superiores a 39°C, o bien en pacientes con un recuento total de leucocitos en sangre superior a 20.000 cel/ml^{46,47}.

Debe evitarse el uso excesivo de la radiografía de tórax en el manejo de los lactantes febriles con síntomas y signos de infección viral de vías bajas (taquipnea, sibilancias, roncus, etc...), ya que la probabilidad de neumonía bacteriana asociada es muy baja, y la realización de radiografías suele asociar un mayor uso de antibioterapia^{48,49}.

Acerca de las infecciones bacterianas invasivas, es obvio que la presencia de una bacteria patógena en sangre es de gran riesgo para un paciente, ya que, si bien en muchos casos las propias defensas del organismo eliminarán ese germen, es posible que consiga desarrollar una infección metastásica, como una celulitis, artritis, o de nuevo, meningitis; o bien que desencadene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el paciente sufra un shock séptico que ponga en grave riesgo su vida^{26,50}.

Nuestro trabajo se centra en una infección bacteriana potencialmente grave, la infección del tracto urinario, y las dos infecciones bacterianas invasivas más frecuentemente asociadas a ésta, la bacteriemia y la meningitis.

1.6.1 La infección del tracto urinario

1.6.1.1 Etiopatogenia. La *Escherichia coli*.

Aproximadamente el 1% de los varones y el 3-5% de las mujeres padecerán una infección del tracto urinario a lo largo de su infancia⁵¹. La gran mayoría están causadas por la *Escherichia coli*⁵². Este germen es normalmente un miembro no patógeno de la flora colónica humana. Sin embargo, ciertas cepas han adquirido factores de virulencia y pueden causar una variedad de infecciones en seres humanos y en animales. Existen tres síndromes clínicos causados por la *E. coli*: la sepsis / meningitis; la infección del tracto urinario y la diarrea. Además, la *E. coli* que causa diarrea se divide en diferentes “patotipos” dependiendo del tipo de enfermedad, es decir: enterotoxigénica, enteropatógena, enteroinvasiva, enterohemorrágica, enteroagregativa y difusamente adherente. La serotipificación de la *E. coli* sobre la base de los elementos somáticos (O), flagelar (H) y antígenos polisacáridos capsulares (K) se utiliza en epidemiología. Los diferentes antígenos pueden ser únicos para un serogrupo en particular o determinantes antigénicos pueden ser compartidos, lo que resulta en reacciones cruzadas con otros serogrupos de *E. coli* o incluso con otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*⁵³.

La *E. coli* coloniza la mucosa del tracto urinario, multiplicándose en el interior de las células y evitando así las defensas del huésped. Se han identificado marcadores de virulencia específicos para las cepas que causan infección del tracto urinario. Éstos incluyen a las fimbrias P, las fimbrias S, la hemolisina, la aerobactina, la resistencia al suero, y un pequeño grupo de serotipos O. Aún así, deben de haber factores de virulencia redundantes, puesto que la mutación del marcador epidemiológico más claramente identificado, las fimbrias P, no da lugar a la atenuación de una cepa virulenta^{54,55}.

Los síntomas de la pielonefritis aguda son causados por la respuesta inmune innata y la inflamación en el tracto urinario superior que disminuye la función tubular renal y puede dar lugar a daño renal, especialmente en la

infancia⁵⁶. Por otra parte, algunos trabajos han demostrado una mayor presencia de aerobactina en las cepas de *Escherichia coli* aisladas en sangre respecto de las aisladas en intestino o tracto urinario, lo que hace pensar que esta proteína es clave en la invasividad, probablemente por la capacidad que proporcionan a las bacterias para transportar hierro a través de su membrana^{57,58}.

No todas las cepas de *Escherichia coli* u otras bacterias son patógenas. En ocasiones las cepas presentes en el tracto urinario carecen de capacidad virulenta, y son meros colonizadores. Hasta un 2,5% de los varones y el 0,9% de las mujeres presentan bacteriuria asintomática (como se conoce la emisión de bacterias no patógenas con la orina) en su primer año de vida⁵⁹. Se han encontrado diferencias en la expresión génica entre las cepas de *E.coli* causantes de las infecciones de orina y las colonizadoras⁶⁰. El gran problema de la bacteriuria asintomática es realizar un correcto diagnóstico diferencial cuando uno de esos niños presenta un cuadro de fiebre, secundaria en muchas ocasiones a un cuadro de origen viral. Si en el despistaje de una infección bacteriana potencialmente grave se incluye un cultivo de orina es probable que se interprete de manera errónea su cuadro clínico como una verdadera pielonefritis. Algunos autores estiman que hasta 1 de cada 4 varones y 1 de cada 6 mujeres lactantes con cuadros febriles con un urocultivo positivo, son en realidad pacientes con una bacteriuria asintomática, siendo esta cifra aún mayor si el urocultivo no es recogido mediante punción suprapúbica⁵⁹.

La presencia de malformaciones renales o de la vía excretora urinaria facilita el desarrollo de infecciones de orina^{61,62}. Esto es debido, entre otros motivos, a la mala eliminación de la orina acumulada en las vías anómalas, que genera un “caldo de cultivo” en el que bacterias no patógenas pueden desarrollar virulencia. Una situación similar se da en los pacientes con vejiga neurógena⁶³.

No todas las infecciones de orina tienen su origen en el ascenso de bacterias a través de la uretra. Un pequeño porcentaje están causadas por siembra hematógena, secundarias a la presencia de bacterias patógenas en el torrente sanguíneo⁶⁴.

1.6.1.2 Sintomatología

El síntoma *princeps* de una infección del tracto urinario en los lactantes pequeños, al igual que de cualquier otra infección bacteriana potencialmente grave, es la fiebre. Algunos autores aportan tasas de hasta un 78% de lactantes con urocultivo positivo cuyos padres referían la fiebre como síntoma⁶⁵. De hecho, es muy discutido si la presencia de gérmenes en el urocultivo en ausencia de fiebre debe considerarse una auténtica infección de orina, o simplemente una bacteriuria asintomática. Otros síntomas descritos en lactantes son irritabilidad, rechazo de tomas, vómitos, fallo de medro, etc. Se describe también entre la sintomatología el mal olor de la orina, aunque se ha probado su escaso valor diagnóstico⁴².

La ictericia persistente tras la primera semana de vida se ha descrito también como un síntoma de infección de orina en neonatos, aislándose gérmenes en el urocultivo en hasta un 18% de los neonatos con ictericia en las primeras dos semanas de vida⁶⁶.

En pacientes de mayor edad la sintomatología está más diferenciada. Es habitual que el paciente refiera disuria (dolor al realizar la micción), poliaquiuria (aumento en el número de micciones, de escasa cantidad cada una de ellas, como reflejo de la irritación vesical). En ocasiones puede observarse coloración rojiza de la orina, debido a la presencia de sangre en ella, siendo la infección de orina la principal causa de hematuria macroscópica.

Cuando la infección afecta al parénquima renal, además de fiebre alta es frecuente que los pacientes mayores refieran abdominalgia, dolor lumbar y escalofríos. La percusión con el puño en la región lumbar suele ser muy dolorosa, resultado de la inflamación renal. Esto, sin embargo, tiene una escasa aplicación clínica en el caso de los lactantes pequeños, objeto de nuestro estudio, en los cuáles la expresividad clínica es menor.

1.6.1.3 Diagnóstico

La prueba de elección para el diagnóstico de una infección del tracto urinario es el cultivo de una muestra de orina⁶⁷. La muestra debe ser obtenida

por un método estéril, ya que la obtención de la misma mediante el uso de bolsas colectoras autoadhesivas ha demostrado un alto índice de falsos positivos⁶⁸. Por este motivo su uso se reserva para la realización de analítica de orina como despistaje, y un resultado positivo debe ser siempre confirmado mediante una nueva analítica de orina obtenida por método estéril.

La orina recogida por micción espontánea sí ha demostrado ser un método estéril en paciente con control de esfínteres, siempre que se haga un buen lavado de la zona y se recoja el tercio medio de la micción⁶⁹. Sin embargo, este método no ha demostrado el mismo rendimiento diagnóstico en lactantes sin control de esfínteres, por lo que no es útil para la recogida del cultivo. Aún así, en ocasiones se utiliza como método de cribaje en neonatos, para evitar el uso de bolsas colectoras autoadhesivas. La manera de recoger la muestra en un neonato pasa por estimular mediante una percusión suave en la región suprapúbica, seguido de un masaje en la zona sacra, previa limpieza de la zona perineal⁷⁰.

Las técnicas estériles más utilizadas para la recogida de una muestra estéril de orina de un lactante son el sondaje uretral y la punción suprapúbica⁷¹. En la punción suprapúbica se accede a la vejiga a través de la pared abdominal mediante una aguja de insulina y se aspira para obtener la muestra⁷². Es una prueba segura, aunque siempre es recomendable realizarla con anestesia tópica. El mayor problema de esta técnica es que en ocasiones es difícil de realizar cuando la vejiga no está muy llena, lo que ocurre a menudo en los lactantes pequeños, que tienen un vaciado vesical más rápido. El rendimiento de la prueba puede aumentarse mediante el guiado de la punción con ecografía⁷³. El sondaje uretral consiste en la introducción de un catéter flexible estéril a través de la uretra hasta llegar a la vejiga, obteniendo así una muestra de orina estéril^{74,75}. Uno de los principales problemas del sondaje uretral es que la visibilidad del meato urinario condiciona en gran medida el éxito de la prueba. Además, el prepucio suele estar colonizado por gérmenes, por lo que, en caso de no ser suficientemente retraído, pueden ser arrastrados por el catéter, provocando que haya un mayor porcentaje de muestras de orina contaminadas⁷⁶.

Una vez recogida la muestra de orina, se cultiva en el laboratorio. Existe controversia en cuanto al número de colonias más adecuado para considerar un cultivo de orina como positivo. La Academia Americana de Pediatría considera positivo un urocultivo en el que crezcan más de 50.000 unidades formadoras de colonias (ufc) por mililitro de un solo germen patógeno. Algunos autores proponen un punto de corte menor, 10.000 ufc/ml, ya que es probable que algunas verdaderas infecciones no sean identificadas con el actual punto de corte^{71,77,78}. Los protocolos de la Asociación Española de Pediatría establecen distintos puntos de corte dependiendo del método de recogida de la orina, siendo menor en caso de haber sido recogida mediante punción suprapúbica⁷⁹. La inexistencia de estudios que comparen, de una manera específica en los pacientes menores de 90 días de vida, los distintos puntos de corte del urocultivo motivó el desarrollo del cuarto de los estudios que se presenta en esta tesis.

Sin embargo, pese a que la prueba de elección es el urocultivo, éste no está disponible hasta pasadas 24-48 horas, por lo que es necesaria una prueba que facilite la toma de decisiones a pie de cama. El diagnóstico de sospecha generalmente se realiza mediante el análisis sistemático de la orina mediante tira reactiva o la visualización directa con el microscopio⁸⁰⁻⁸².

En el proceso de la reacción inflamatoria se libera por parte de los leucocitos en la orina una enzima, la leucoesterasa. Además, algunas bacterias tienen la capacidad de digerir los nitratos que componen la orina, convirtiéndolos en nitritos. En ausencia de estas bacterias, no se producirá la conversión de nitratos a nitritos, por lo que la presencia de estos últimos se considera un marcador muy específico de infección del tracto urinario, aunque poco sensible, ya que no todas las bacterias son capaces de realizar esta transformación^{83,84}. El análisis de la orina mediante tira reactiva detecta la presencia en la orina de leucoesterasa y de nitritos. La positividad de una tira de orina para el test de la leucoesterasa ha demostrado una sensibilidad y una especificidad del 83% y el 78%, respectivamente, para la detección de un urocultivo positivo, mientras que el test de nitritos presenta una sensibilidad del 53% y una especificidad del 98%⁷¹. Sin embargo, clásicamente se ha

considerado menos fiables estos test en lactantes pequeños, debido a la inmadurez de su sistema inmune, que se traduce en una menor reacción inflamatoria, y un vaciado vesical más rápido, que no permite la digestión de los nitratos por las bacterias⁸⁵⁻⁸⁷.

El otro método más utilizado para obtener un diagnóstico de sospecha es el análisis de la orina en fresco al microscopio⁸⁰. La presencia de más de 10 leucocitos por campo o la observación de bacterias se consideran buenos predictores de un urocultivo positivo⁸⁸. El rendimiento del test es aún mayor si previamente se centrifuga la orina⁸⁹. Así mismo, la prueba con una mayor especificidad es la observación de bacterias en la orina mediante la tinción de Gram, con una especificidad del 99,4%, para una sensibilidad del 80%⁹⁰.

El gran problema de las técnicas de diagnóstico que requieren de análisis al microscopio es que requieren de personal experimentado para su realización, lo que no siempre es posible en todos los servicios de Urgencias Pediátricas. Por otro lado, el método del análisis de la tira de orina está disponible incluso en las consultas de Atención Primaria, y además ha demostrado una eficacia aceptable cuando es realizado a la cabecera del enfermo, con una sensibilidad del 82,5%, frente al 89% que presentan los test realizados en el laboratorio, lo que redundaría en un menor gasto sanitario⁹¹⁻⁹³.

Es habitual la realización de una analítica de sangre en los pacientes con una sospecha de pielonefritis. Por un lado, es recomendable descartar en una pielonefritis aguda que la reacción inflamatoria no conlleve asociada una disminución de la función renal que pueda provocar el desarrollo de una insuficiencia renal aguda. La elevación de la procalcitonina ha mostrado un gran valor predictivo de afectación del parénquima renal, así como de malformación de la vía urinaria, fundamentalmente reflujo vesico-ureteral⁹⁴⁻¹⁰⁵. Pese a todo, la mayoría de los estudios muestran una disminución de la función renal subclínica en la mayoría de los cuadros de pielonefritis aguda, por lo que la necesidad de valoración analítica de la función renal en pacientes sin signos de deshidratación está en entredicho¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

En la analítica deberemos valorar, además, los reactantes de fase aguda en busca de signos que nos hagan sospechar una infección bacteriana invasiva

secundaria. En cuanto a los biomarcadores clásicos, tanto el recuento sanguíneo de leucocitos como de neutrófilos no han demostrado ser buenos predictores de infección bacteriana invasiva, mientras que la proteína C-reactiva y la procalcitonina sí han demostrado un buen valor predictivo en estos cuadros^{20,31,32,99,109-113}. Los nuevos marcadores (procalcitonina y proteína C-reactiva) han mostrado además un alto rendimiento en el diagnóstico de infecciones bacterianas invasivas, por lo que podrían ser de utilidad a la hora de valorar el riesgo de complicaciones en los lactantes pequeños con sospecha de infección urinaria, como se analizará en los dos primeros trabajos presentados^{16,20}.

La realización de un examen del líquido cefalorraquídeo de manera sistemática no está indicada fuera de la época neonatal, dada la baja prevalencia de meningitis secundaria a infección del tracto urinario^{114,115}.

Por otro lado, ante un primer diagnóstico de infección del tracto urinario febril se recomienda la realización de una ecografía del parénquima renal y la vía excretora, que permita descartar la presencia de malformaciones de la misma^{79,93}. En los casos en que la ecografía muestre signos de reflujo vesicoureteral (dilatación del uréter, hidronefrosis, etc.) se recomienda la realización de pruebas más invasivas destinadas a confirmar dicha malformación. Una de estas pruebas sería la cistografía retrógrada, en la que se introduce mediante sondaje uretral un contraste radiopaco en la vejiga, realizándose radiografías seriadas que permiten, en caso de haber reflujo, visualizar como el contraste asciende por el uréter, pudiéndose, además, establecer el grado de reflujo.

Algunas guías clínicas recomiendan la realización de una ecografía abdominal en pacientes menores de 6 meses con una infección de orina *atípica*, considerando como atípica la causada por un germen diferente de *Escherichia coli* (dado que gérmenes “no habituales” se asocian con más frecuencia a malformaciones renales), la que presenta importante afectación del estado general o de la función renal, o la que asocia bacteriemia por el mismo germen. Si la ecografía muestra signos de malformación o de afectación renal, se recomienda la realización de una cistografía⁸⁰. Sin embargo, otros autores han demostrado que un número significativo de pacientes con

malformación renal pueden no presentar una infección “atípica”, por lo que serían infradiagnosticados^{71,116,117}.

Otra prueba a valorar es la gammagrafía renal con la infusión de DMSA (Acido dimercaptosuccínico) marcado con tecnecio-99. La gammagrafía con DMSA puede realizarse en fase aguda (< 3 meses tras la infección), considerándose el *patrón oro* para la afectación renal por la infección¹¹⁸, o bien en fase subaguda (6-9 meses post-infección), para descartar la existencia de cicatrices renales o la alteración de la función renal como consecuencia de la infección^{119,120}. Pese a que se ha valorado la utilidad de la gammagrafía en fase aguda para descartar malformaciones de la vía urinaria, intentando evitar la realización de ecografía y cistografía, la baja sensibilidad y especificidad mostradas (79% y 53%) no permiten aceptarla como única prueba de imagen¹²¹.

Recientemente, un grupo de estudio desarrolló un modelo predictivo de reflujo vesicoureteral de alto grado. Los autores combinaron los hallazgos en la ecografía renal con los valores de procalcitonina en sangre, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 47%^{105,122}.

Recientemente, se ha producido un rápido progreso en la comprensión de los mecanismos de susceptibilidad del huésped. Por ejemplo, las alteraciones genéticas que reducen la función del receptor Toll-like (TLR4) se asocian con bacteriurias asintomáticas, mientras que la reducción de polimorfismos del factor de regulación del interferón (IRF3) o expresión del cluster de diferenciación 181 del gen del receptor alfa de la interleuquina 8 están asociadas con pielonefritis aguda y un mayor riesgo de cicatrices renales. Entender la virulencia bacteriana y la resistencia del huésped promete nuevas herramientas para mejorar la precisión diagnóstica en niños con ITU. Combinando la información sobre la virulencia bacteriana y la respuesta del huésped, debería ser posible la individualización del diagnóstico y la terapia. Probablemente en un futuro próximo, la predicción del riesgo y las decisiones sobre la profilaxis y procedimientos diagnósticos invasivos de la enfermedad vendrán dados por el análisis genético⁵⁶.

1.6.1.4 Tratamiento

Dado que la gran mayoría de las infecciones de orina son causadas por gérmenes gram-negativos, la antibioterapia empírica ante una sospecha de estas infecciones debe ir encaminada a cubrir estos gérmenes. Por tanto los fármacos más utilizados serán las cefalosporinas orales, la amoxicilina-clavulánico o el cotrimoxazol, si la vía de administración es la oral; o los aminoglucósidos, las cefalosporinas o la amoxicilina-clavulánico si la vía es la parenteral⁷⁹. Una vez que se obtienen los resultados del urocultivo, el tratamiento se orientará en función del antibiograma correspondiente. En los niños menores de tres meses se recomienda además asociar ampicilina, por la mayor prevalencia del *Enterococo faecalis*, un germen gram-positivo.

La Asociación Española de Pediatría recomienda el tratamiento parenteral en los menores de tres meses, debido al riesgo de complicaciones, en los pacientes con aspecto tóxico, con signos de disminución de la función renal o en pacientes con mala tolerancia oral por vómitos⁷⁹. Con respecto a la edad, la Academia Americana de Pediatría, en cambio, considera necesario el tratamiento parenteral por debajo de los dos meses⁷¹. Por encima de esa edad, el tratamiento oral ha demostrado ser igual de eficaz y seguro^{123,124}. No se ha demostrado beneficio en administrar una primera dosis de antibiótico parenteral previo al inicio del oral¹²⁵. Recientemente se publicó un estudio en el que se proponía un modelo predictivo para seleccionar lactantes menores de 60 días de vida con infección de orina con bajo riesgo de complicaciones graves, susceptibles de tratamiento ambulatorio¹²⁶. El modelo seleccionaba con alta precisión los pacientes con complicaciones graves (sepsis, meningitis, éxitus, etc) pero presentaba una baja sensibilidad para las bacteriemias secundarias a la infección urinaria. No obstante, éste modelo es el utilizado como punto de partida en el segundo trabajo de esta tesis.

1.6.2 La bacteriemia

Aunque es poco común, la gravedad de sus posibles consecuencias hace de la bacteriemia un auténtico reto para el pediatra. Entre un 1% y un 5,9% de los lactantes pequeños febriles presentarán un hemocultivo

positivo^{11,33,127,128}. Pero no todos los pacientes con bacteriemia pueden presentar fiebre, especialmente en las edades más tempranas. En un registro de bacteriemias publicado por Greenhow et al. se documentaron hasta un 7% de bacteriemias sin fiebre constatada²⁷.

La etiología de las bacteriemias es completamente dependiente de la edad, siendo en neonatos los principales causantes la *Escherichia coli*, en gran medida secundaria a infecciones del tracto urinario, y el *Streptococcus agalactiae*, por transmisión vertical en el parto¹²⁹. En niños entre 3 y 36 meses los principales causantes serán de nuevo la *Escherichia coli*, a la que se unen el *Streptococcus pneumoniae*, la *Neisseria meningitidis B* y la *Salmonella*¹³⁰. En niños mayores, el *Streptococcus pneumoniae*, especialmente en pacientes no vacunados, *Stafilococcus aureus* y *Neisseria meningitidis B* son los principales gérmenes causantes^{28,131}.

Previa a la introducción de la vacuna frente al *Haemophilus influenzae tipo B*, la tasa de bacteremia en pacientes con fiebre sin foco por encima de 39°C menores de 3 años de vida y buen estado general era del 3-10%. Tras la introducción de esta vacuna al final de la década de los 80 la tasa en pacientes con fiebre superior a 39°C descendió del 5%, y el *Streptococcus pneumoniae* desplazó al *Haemophilus influenzae tipo B* como el principal germen causante de bacteriemia oculta^{132,133}. Con el inicio del último siglo se comercializó la vacuna heptavalente del *Streptococcus pneumoniae*, con siete serotipos. Esta vacuna causó un descenso en la tasa de bacteremia oculta, a cifras inferiores al 1%, aunque en los años siguientes se observó un repunte en esta tasa, a costa de serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente^{33,134-146}. En últimos años parece que esta prevalencia está de nuevo en descenso, gracias a la introducción de la vacuna trecevalente

Algunas bacteriemias pueden resolverse de manera espontánea, siendo eliminado el germen por los mecanismos de defensa del organismo. Sin embargo, esto es más raro en los lactantes pequeños, haciéndose con más frecuencia la bacteriemia persistente, causando infecciones metastásicas (neumonía, celulitis, artritis, infecciones del tracto urinario, y la más importante de todas, meningitis), o desencadenando un síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica, y con ello, un shock séptico^{26,50}. La mortalidad de estos cuadros en lactantes pequeños está en torno al 16%, siendo hasta de un 26-28% en menores de 1 mes^{134,147,148}.

En todo lactante con fiebre en el que se sospeche, por la alteración del estado general o de los reactantes de fase aguda en las pruebas complementarias, una bacteriemia, debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico previa recogida de hemocultivo.

1.6.3 Meningitis

La meningitis es la inflamación de las leptomeninges, causada en la mayor parte de las ocasiones por un germen patógeno. En la gran mayoría de ocasiones no se aísla ningún germen en los cultivos del líquido cefalorraquídeo. Es lo que se conoce como meningitis asépticas¹⁴⁹. Un porcentaje significativo son causadas por virus, siendo el enterovirus el principal causante, especialmente en los meses primaverales^{150,151}. Un pequeño porcentaje, cercano al 5%, son causadas por bacterias¹⁵². Pese a lo poco frecuente del cuadro, su extrema gravedad y la gran morbimortalidad asociada hace imprescindible que el pediatra permanezca siempre alerta ante cualquier signo sugerente de este cuadro^{153,154}.

El diagnóstico de la meningitis se realiza mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar¹⁵⁵. La presencia de pleocitosis (recuento de leucocitos por encima de los valores normales para la edad) es un hallazgo altamente sugestivo de meningitis¹⁵⁶. El patrón oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana se consideró siempre el cultivo del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, se ha podido comprobar que la sensibilidad del mismo es relativamente baja, en muchos casos por el inicio de la antibioterapia previa a la realización de la punción lumbar debida a la inestabilidad hemodinámica del paciente. Por este motivo, lo preferible en el momento actual para las sospechas de meningitis neumocócica y meningocócica es el diagnóstico mediante reacción en cadena de la polimerasa, si bien esta técnica no está disponible en todos los centros hospitalarios¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Además, una prueba de gran utilidad, y ya presente en la mayoría de los

laboratorios hospitalarios es la reacción en cadena de la polimerasa para detección de enterovirus en líquido cefalorraquídeo. La positividad de este test disminuye significativamente la probabilidad de infección de origen bacteriano, permitiendo el tratamiento conservador en estos pacientes^{150,161,162}.

En cuanto a los pacientes con sospecha de infección de orina, algunos trabajos defienden la necesidad de descartar meningitis asociada en los lactantes pequeños con infección de orina diagnosticada¹⁶³. Sin embargo, no parece que en pacientes con buen estado general el riesgo de meningitis bacteriana secundaria a infección de orina sea suficiente como para justificar la realización de punción lumbar a todo lactante febril con sospecha de infección de orina^{114,115}. Además, puesto que hasta un 18% de los lactantes con infección de orina presentarán pleocitosis sin crecimiento bacteriano en el cultivo de líquido cefalorraquídeo, la práctica de punción lumbar sistemática podría conducir a un sobretratamiento de pacientes por la dificultad de interpretar esa pleocitosis¹⁶⁴.

1.8 Protocolos de manejo del lactante febril

Como se comentó con anterioridad, el reto para el pediatra cuando tiene ante sí un lactante febril es determinar cuál es su riesgo de padecer una infección potencialmente grave, y esencialmente, una infección bacteriana invasiva. En ocasiones esto no es difícil, ya que el mal estado que presenta el paciente, o bien la presencia de alguna condición de base aumentan su riesgo de manera lo bastante significativa como para recomendar el tratamiento antibiótico y la hospitalización del paciente.

Sin embargo, no son éstos los pacientes que con mayor frecuencia se encuentra el médico de Urgencias, por lo que a lo largo de los años se han desarrollado diversas herramientas de valoración de los lactantes febriles, en las que apoyarse para tomar las decisiones terapéuticas. Las más conocidas hasta hace pocos años fueron las recomendaciones del American College of Emergency Physicians y los criterios de Rochester y Philadelphia^{29,165,166}. Sin embargo, la mejora de las técnicas de detección de malformaciones prenatal, la antibioterapia preparto en las madres colonizadas por *Streptococcus agalactiae*

y la introducción de las vacunas del *Haemophilus influenzae tipo B* y el neumococo, junto con el descubrimiento de nuevos parámetros analíticos han hecho que el valor diagnóstico de estas recomendaciones sea menor, por lo que diversos autores han intentado elaborar otros protocolos de manejo de los lactantes febriles, como el Lab-score, que mejoró la capacidad diagnóstica de los trabajos previos, aunque presentó una sensibilidad demasiado baja en el diagnóstico de infección invasiva en el lactante pequeño, y más recientemente el denominado “step-by-step”^{14,16}.

Este último trabajo propone un abordaje secuencial del lactante febril, seleccionando finalmente un grupo de muy bajo riesgo, susceptible de tratamiento domiciliario. En los pasos iniciales descarta a aquellos pacientes que presentan alguno de los factores de riesgo que han demostrado asociarse de manera significativa con el desarrollo de una enfermedad invasiva, como son el mal estado general, la edad menor de 21 días de vida, o la presencia de un análisis de orina alterado^{21,33}. En el resto de pacientes se determinarán los valores en sangre de procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento total de neutrófilos. Aquellos con valores inferiores a los puntos de corte establecidos serán susceptibles de tratamiento conservador. Una diferencia de este abordaje respecto de los previos es que establece un tercer grupo, de riesgo intermedio, para aquellos pacientes con un valor normal de procalcitonina, pero alterado bien de proteína C reactiva o de neutrófilos, en los cuales sugiera la posibilidad de tratamiento domiciliario, pero tras una dosis de antibioterapia parenteral y una observación hospitalaria de 24 horas.

Este modelo predictivo, en fase de validación en la actualidad, mostraba una alta precisión diagnóstica, con tan sólo un 0,2% de infecciones invasivas en el grupo de bajo riesgo. Sin embargo, en lo que concierne al motivo de estudio de este trabajo, consideró por igual a todo paciente con una tira de orina alterada, dado el mayor riesgo que estos pacientes tienen de presentar infección bacteriana invasiva, principalmente, pero no como único origen, secundaria a infección de orina³³. El modelo determina que todo paciente con tira de orina alterada es un paciente de alto riesgo de infección bacteriana invasiva, y recomienda su tratamiento siguiendo las guías de manejo de

infección del tracto urinario de cada centro. Renuncia, por tanto, a aplicar un proceso similar en estos pacientes al que aplicará posteriormente en todos los pacientes con tira de orina normal. Esta posible limitación del “step-by-step” supone el punto de partida del segundo estudio de este trabajo.

En cuanto al manejo de los pacientes con sospecha de infección de orina, Schnadower et al. desarrollaron en 2010 un modelo predictivo para seleccionar pacientes con bajo riesgo de presentar un evento adverso secundario a una infección del tracto urinario¹²⁶. Se consideraron como eventos adversos la muerte del paciente, desarrollo de shock, meningitis bacteriana, necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica o necesidad de cirugía secundarias a la infección del tracto urinario. Este modelo establecía como factores de riesgo el mal estado general, la presencia de malformaciones urogenitales previas, el diagnóstico previo de infecciones de orina, bacteriemias, meningitis, cuadros febriles que hubieran necesitado de valoración analítica, enfermedades crónicas de base o prematuridad (entendiendo como prematuridad el nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional). Con estos factores de riesgo, el modelo de Schnadower presentó una sensibilidad del 98%, con un valor predictivo para negativos del 99,9%.

Sin embargo, en el mismo modelo, cuando trató de predecir el desarrollo de bacteriemia secundaria a la infección del tracto urinario, pese a añadir dos factores de riesgo más, que fueron un recuento total de neutrófilos en sangre inferior a 1500 células/mcl y un recuento de bandas superior a 1250 células/mcl, la sensibilidad del modelo fue del 77,2%, y su valor predictivo para negativos del 96,8%, excesivamente bajos ambos.

2. JUSTIFICACIÓN

La fiebre es el principal motivo de consulta en Urgencias Pediátricas, y uno de los más frecuentes en Atención Primaria también. Cuando el pediatra evalúa un paciente con fiebre, la primera pregunta que debe hacerse es “**¿Puede este paciente tener una infección grave?**”, y más específicamente, “¿Puede tener una meningitis o una bacteriemia?”.

Esta pregunta pocas veces tiene una respuesta afirmativa, pero si en un grupo de pacientes es más frecuente la respuesta positiva es en los lactantes pequeños. Este grupo etario tiene un riesgo mucho mayor de padecer infecciones graves, aún no presentando otros signos ni síntomas además de la fiebre. Por este motivo el manejo de estos pacientes es más intervencionista.

Diferentes estudios en las últimas décadas han tratado de determinar las características clínicas de los pacientes de mayor riesgo de presentar infecciones graves, así como de encontrar herramientas diagnósticas que nos permitan seleccionar un grupo de pacientes en los que se pueda optar por un manejo más conservador manteniendo un margen aceptable de seguridad.

Padecer una infección de orina ha demostrado ser uno de los principales desencadenantes de infecciones graves, especialmente bacteriemias. Los mecanismos de defensa de los lactantes aún inmaduros facilitan que ciertas cepas, de mayor virulencia, puedan acceder al torrente sanguíneo, pudiendo desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.

Sin embargo, estudios anteriores han demostrado que los lactantes menores de tres meses con fiebre sin foco no son un grupo homogéneo, y que tampoco lo son aquellos con infección de orina. Por eso nuestro primer estudio trata de seleccionar las características de los pacientes con infección de orina diagnosticada que presentan un menor riesgo de complicaciones, de manera específica bacteriemia.

Por otra parte, uno de los principales problemas con los que se enfrenta un médico de urgencias, bien sean pediátricas o de adultos, es la incertidumbre. Es importante conocer las características que predicen las complicaciones en un paciente con un cultivo de orina positivo, pero no es eso

lo que el médico va a encontrar en su práctica diaria. En el despacho de urgencias lo que encontraremos es un lactante febril con una alteración en la analítica de orina: una *sospecha* de infección del tracto urinario. **¿Es posible saber en ese preciso momento qué pacientes pueden desarrollar una complicación y cuáles pueden irse a casa con la máxima seguridad?** Ése es el objetivo del segundo de los trabajos, planteado como una mejora metodológica del primero, desarrollando un sistema que nos permita predecir las complicaciones en pacientes con sospecha de infección del tracto urinario, seleccionando pacientes de bajo riesgo.

Por otro lado, si lo que encontramos es una analítica de orina alterada, **¿hasta qué punto predice de un modo fiable una tira de orina alterada un cultivo de orina positivo?** Tradicionalmente se ha pensado que ese test es más fiable cuanto mayor es la edad del paciente, por diversos factores. Sin embargo, poco hay publicado al respecto. Por ello, el tercer estudio trata de determinar la validez diagnóstica real de la tira de orina para predecir cultivos de orina positivos en los lactantes febriles menores de tres meses.

Y por último, **si hay cultivos de orina positivos con tiras de orina normales, ¿significa eso que hemos obtenido un falso negativo en la tira de orina?** Algunos autores ponen en duda que aquellos pacientes con un cultivo de orina positivo y una analítica de orina normal sean en realidad verdaderas infecciones de orina. Por otro lado, no hay un consenso claro acerca de cuál es la cifra adecuada de unidades formadoras de colonias por mililitro para considerar como positivo un cultivo de orina. El cuarto de nuestros estudios compara las características de los lactantes con fiebre sin foco en función de los resultados de sus analíticas y sus cultivos de orina.

El primero de los estudios presentados en esta tesis fue realizado en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Los otros tres se realizaron en el seno de la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (RISeuP-SPERG).

3. OBJETIVOS

- 1. Determinar los factores de riesgo de complicaciones en los pacientes entre 30 y 90 días de vida diagnosticados de infección del tracto urinario.**
- 2. Evaluar la seguridad de un tratamiento ambulatorio en los pacientes entre 30 y 90 días de vida diagnosticados de infección del tracto urinario sin factores de riesgo.**
- 3. Determinar el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas invasivas en lactantes febriles de entre 22 y 90 días de vida con tira de orina alterada.**
- 4. Evaluar la seguridad de un manejo ambulatorio en lactantes febriles de entre 22 y 90 días de vida con tira de orina alterada sin factores de riesgo.**
- 5. Investigar el valor diagnóstico del test de la leucoesterasa para predecir infecciones de orina en los lactantes febriles.**
- 6. Analizar la existencia de diferencias por sexo en el valor diagnóstico de la tira reactiva de orina en lactantes febriles.**
- 7. Determinar el grado de seguridad del punto de corte de 50.000 ufc/ml, establecido por las Guías Clínicas para el manejo de la Infección Urinaria en mayores de 2 meses de la Academia Americana de Pediatría, para su uso en menores de tres meses.**
- 8. Investigar en pacientes menores de tres meses las características que pueden individualizar la presencia de una bacteriuria asintomática y por tanto tratar a estos niños como tal.**

DISEÑO GLOBAL DEL ESTUDIO

Los objetivos de nuestro trabajo de investigación podrían sintetizarse en dos principales, que son los que presentan un mayor impacto en el manejo de los lactantes pequeños con sospecha de infección del tracto urinario.

De esta manera, el primer objetivo se expresaría así:

- Diseñar un modelo predictivo de lactantes febriles con sospecha de infección del tracto urinario febril con bajo riesgo de desarrollar infecciones bacterianas invasivas.

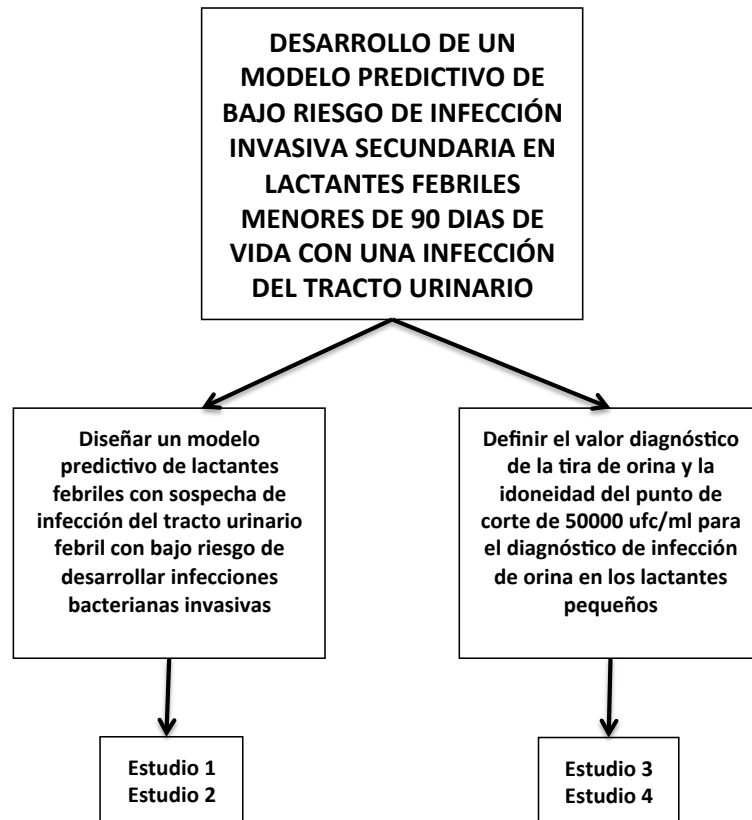
Se trata de encontrar una herramienta capaz de determinar qué lactantes menores de tres meses de edad, en los que el pediatra sospecha una infección urinaria, tienen menos posibilidades de presentar alguna complicación grave, y son por ello candidatos a un manejo extrahospitalario. Esto permitiría un manejo menos agresivo y probablemente también menos costoso de un importante número de pacientes.

El segundo objetivo de nuestra investigación sería:

- Definir el valor diagnóstico de la tira de orina y la idoneidad del punto de corte de 50.000 ufc/ml para el diagnóstico de infección de orina en los lactantes pequeños.

En la actualidad existen aún importantes discrepancias acerca de qué debe ser considerado una infección de orina, tanto por el valor de las diversas pruebas diagnósticas que pueden ser usadas por un pediatra para elaborar un diagnóstico de sospecha de infección urinaria, como por el punto de corte a partir del cual un urocultivo debe ser considerado como patológico. Nuestra investigación pretende avanzar en el proceso de determinar los criterios diagnósticos de infección del tracto urinario más adecuados. De esa manera podrían definirse con mayor precisión qué pacientes presentan realmente una

pielonefritis aguda, y precisan un tratamiento antibiótico y un seguimiento posterior.



1. Diseñar un modelo predictivo de lactantes febriles con sospecha de infección del tracto urinario febril con bajo riesgo de desarrollar infecciones bacterianas invasivas

1.1 Velasco-Zuñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernandez-Arribas JL, Serrano-Carro B, Campo-Fernandez N, Puente-Montes S. Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:642-645.

1.2 Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, and the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Febrile Young Infants With Altered Urinalysis At Low Risk For Invasive Bacterial Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:17-21

2. Definir el valor diagnóstico de la tira de orina y la idoneidad del punto de corte de 50.000 ufc/ml para el diagnóstico de infección de orina en los lactantes pequeños

2.1 Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr.* 2015;104:e39-44

2.2 Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, Mintegi S, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine

culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSEUP-SPERG) study. *Pediatr Emerg Care*. In press.

OTRAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE PROYECTO

- **Velasco R**, Fernández JL, Campo MN, Puente S. Evaluation of Hemoculture Extraction Technique in an Emergency Department: Nursing Staff Self-Perception and Reality. *J Emerg Nurs*. 2014 Jan;40(1):36-8
- Graham C. Best abstracts from the eight European Congress on Emergency Medicine Congress held in Amsterdam, The Netherlands, 28 September to 1 October 2014. *Eur J Emerg*. 2014 Dec;21:457-64

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LACTANTES FEBRILES CON INFECCIÓN DE ORINA CONFIRMADA CON BAJO RIESGO DE DESARROLLAR COMPLICACIONES

ESTUDIO 1

Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection.

Velasco-Zuñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernandez-Arribas JL, Serrano-Carro B, Campo-Fernandez N, Puente-Montes S.

Pediatr Infect Dis J 2012;31: 642-645

Factor de impacto: 3,57

Nº de veces que el artículo ha sido citado: 4



FIGURE 1. Necrotic wound.

First described in 2009, this *Mucor* species derived its name due to its characteristic trapezoid-shaped sporangiospores.³ In our patients, fungal infection was heralded by fever and pain, and the necrotic appearance of the wound was reminiscent of bacterial fasciitis and other *Mucor* infections in immunocompromised hosts. Eleven other cases of *A. trapeziformis* necrotizing soft tissue infection in the tornado-injured individuals were investigated by the Centers for Disease Control and Prevention.⁴ All cases were identified within 28 days of the tornado, making this the first-known cluster of cutaneous mucormycosis; our patients were the youngest affected.

For wounds suffered during tornado activity, excision of all debris and any nonviable tissue should be performed by surgeons with trauma training with an approach that considers the need for reconstruction in the future.⁵ Aggressive high pressure wound irrigation should be avoided, and we recommend delay of primary wound closure. Prompt empiric broad antibacterial coverage with either meropenem or piperacillin-tazobactam is recommended, and fungal infection should be considered if the patient becomes highly febrile or the wound develops a necrotic appearance.

There have been no prior reports describing *A. trapeziformis* infection other than the *MMWR* report.⁴ However, *Apophysomyces elegans*, the most commonly identified species of this emerging thermotolerant *Mucor*, has been implicated in infection associated with other postdisaster or other traumatic injuries causing diverse organ involvement including soft tissues, bone and joint (53%), rhino-orbitocerebral tissues (25%), renal (7%) and intraabdominal organs (4%). Disseminated disease is estimated to occur in 1 in 10 cases.⁷ Mortality rates as high as 80% have been reported.¹

Amphotericin B is considered the mainstay of therapy for *Mucor* infections. Variation in amphotericin B susceptibilities has been reported in the literature for *Apophysomyces elegans* and although most isolates are susceptible, resistance to echinocandins has been consistently noted.⁶ Itraconazole and posaconazole have been shown to demonstrate good antimucor coverage, with similar results shown for *Apophysomyces*.⁶

Physicians caring for patients with wounds that are environmentally contaminated by foreign material impaled in tissue posttrauma should be aware of the potential for infections with highly resistant bacteria and environmental fungi and understand the critical role for aggressive debridement.

REFERENCES

- Andresen D, Donaldson A, Choo L, et al. Multifocal cutaneous mucormycosis complicating polymicrobial wound infections in a tsunami survivor from Sri Lanka. *Lancet*. 2005;365:876–878.
- Garcia-Armisen T, Vercammen K, Passerat J, et al. Antimicrobial resistance of heterotrophic bacteria in sewage-contaminated rivers. *Water Res*. 2011;45:788–796.
- Alvarez E, Stchigel AM, Cano J, et al. Molecular phylogenetic diversity of the emerging mucoralean fungus *Apophysomyces*: proposal of three new species. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:80–89.
- Center for Disease Control and Prevention. Notes from the field: fatal fungal soft-tissue infections after a tornado—Joplin, Missouri, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:992.
- Hankin E, Jeffery S. Challenges of treating modern military trauma wounds. *Wounds UK*. 2010;6:47–54.
- Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Curfs-Breuker I, et al. *Apophysomyces elegans*: epidemiology, amplified fragment length polymorphism typing, and *in vitro* antifungal susceptibility pattern. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4580–4585.
- Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:411–445.

PREDICTIVE FACTORS OF LOW RISK FOR BACTEREMIA IN INFANTS WITH URINARY TRACT INFECTION

Roberto Velasco-Zúñiga, MD,*
 Juan Enrique Trujillo-Wurttele, MD,*
 Jose Luis Fernández-Arribas, MD,* Beatriz Serrano-Carro, MD†,
 Nathalie Campo-Fernández, MD,* and Sara Puente-Montes, MD*

Abstract: We studied 140 febrile infants between 30 and 90 days of age who had a positive urine culture to analyze the risk for complications. Patients with a healthy appearance and C-reactive protein blood value less than 40 mg/L had a very small probability of complications.

Key Words: adverse event, bacteremia, infant, risk factor, urinary tract infection

Accepted for publication January 18, 2012.
 From the *Pediatric Emergency Department, Rio Hortega Teaching Hospital, Valladolid, Spain; and the †Preventive Medicine and Epidemiology Service, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain.
 The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.
 Address for correspondence: Roberto Velasco Zúñiga, MD, C/ Pisuerga, 7 3° B. 47140—Laguna de Duero, Valladolid, Spain. E-mail: quetzal1980@yahoo.es.
 Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins
 DOI: 10.1097/INF.0b013e31824bf145

Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection in infants less than 3 months of age. Depending on the series, 4–12% of febrile illnesses in patients of this age are caused by an UTI.^{1–3} Clinical guidelines recommend outpatient treatment with oral antibiotics in patients older than 3 months of age, except when they appear toxic, are dehydrated with electrolyte disturbances, are suspected to have urologic malformation or are unable to take oral medications.⁴ Many physicians admit infants younger than 3 months of age to avoid complications.

In recent years, several studies have suggested that the probability of complications in young infants without risk factors is as low as in older infants, creating the possibility of ambulatory treatment for these patients as well.^{3,5,6}

The purpose of this study was to describe the characteristics of patients between 30 and 90 days of age with culture-confirmed UTI who are at low risk of complications.

PATIENTS AND METHODS

We performed a retrospective cohort study. For this purpose, we searched the database of Rio Hortega Teaching Hospital (Valladolid, Spain) between January 1994 and December 2010, selecting patients older than 29 and less than 90 days of age, with a discharge diagnosis of UTI. The diagnosis of UTI was made by a urine culture collected by sterile methods (urethral catheterization or suprapubic aspiration) that grew more than 100,000 CFU/mL, or more than 10,000 CFU/mL in the presence of nitrituria or leukocytes in the urinalysis.⁷ In our study, all the samples were collected by urethral catheterization.

Patients were divided into 2 groups depending on the presence of risk factors defined as history of prematurity (gestational age at birth \leq 36 weeks), previous hospitalization (for other reason than prematurity), underlying chronic disease, renal malformation diagnosed prenatally, antibiotic therapy received in the week before admission or general malaise in the evaluation. General malaise was defined as a Glasgow Coma Scale $<$ 15, petechiae, capillary refill greater than 2 seconds, tachycardia or terms as "whining," "bad perfusion" or "appearing ill." The elevation of C-reactive protein (CRP) in blood was also considered as a risk factor.

We collected demographic data of patients (sex and age), medical history (prematurity as explained above, previous hospitalizations, severe concomitant diseases, renal malformations or previous antibiotic treatment), physical examination on arrival at the emergency department, laboratory tests, number of days of hospitalization and results of urine culture.

The following were considered as complications secondary to UTI: bacteremia (positive blood culture) by the same organism recovered from the urine, with or without associated sepsis, meningitis (culture of cerebrospinal fluid positive for the same organism as in the urine culture), complicated UTI that requires surgery, need for admission to the intensive care unit during the episode or death. Patients with the diagnosis of UTI whose urine culture grew mixed flora were excluded, as well as those in whom the cultures were collected after initiation of antibiotic therapy and those who required transfer to another facility within 24 hours.

Statistical analysis was performed using SPSS 14 (SPSS Inc, Chicago, IL). The outcome variable was defined as the development of complications after UTI. Quantitative variables were described as mean \pm standard deviation, and normality was established with the Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables were described by frequencies and percentages. The χ^2 test was used to study the association between qualitative variables. To study the differences between tests, we used Student *t* or Mann-Whitney *U* test depending on the conditions of application. The level of statistical significance was used for $P < 0.05$.

RESULTS

We found 259 patients younger than 3 months of age with a diagnosis of UTI. From this group, we located 226 discharge reports (87.2%). Eighty patients were excluded for being less than 30 days of age at diagnosis; 3 were discarded due to growth of contaminating flora in the culture: 1 for growth of less than 10,000 CFU/mL and 2 for initiating antibiotic therapy before collection of urine cultures. No patient was excluded for being transferred to another facility. The remaining 140 patients were included in the study. One hundred four (74.3%) were male, and the remaining 36 (25.7%) were female. Mean age was 55.4 days

(\pm 18.49), and the average length of hospital stay was 5.56 days (\pm 2.81).

The organism most frequently isolated was *Escherichia coli* (119 patients), followed by *Enterobacter* (6 patients), *Klebsiella* (6 patients), *Enterococcus* (3 patients) and *Pseudomonas* (2 patients). Other bacteria were found in 4 patients. None of the organisms isolated was resistant to third generation cephalosporins. In patients with UTI with *Enterococcus*, the authors were not able to recover an antibiogram, but 3 of them were treated with cephalosporin, with good outcome in every case.

Seventy-seven patients had at least 1 risk factor: 62 (44.2%) had a CRP value in blood higher than 40 mg/L; 17 (12.2%) had previous hospitalizations; 9 (6.4%) were premature; 3 (2.1%) presented general malaise at the emergency department; and 1 (0.7%) had a concomitant chronic disease (Down syndrome). Fifteen (10.7%) patients had more than 1 risk factor. There were no significant differences between the 2 groups in sex, age at the time of diagnosis or in the days of hospitalization. Patients with risk factors showed greater leukocytosis (16,008.2 leuc/mm³ [\pm 7341.1]) than the control group (11,806.8 leuc/mm³ [\pm 5555.4], $P < 0.001$). This difference was not significant when comparing patients with complications (13,440 \pm 6081.7) against those who did not (14,365.1 \pm 7047.38, $P = 0.688$).

Complications were documented in 11 patients. Ten patients had bacteremia, 3 of whom had septic shock. In 1 patient, the cerebrospinal fluid culture was positive for the same organism as in the urine culture. *E. coli* was the pathogen isolated in all the cases. Ten patients (13%) with complications were classified in the risk factor group and 1 (1.6%) in the control group ($P = 0.013$). According to this, risk of complications for patients with risk factors was 9.25 times greater than the control group (risk ratio: 9.25 [95% confidence interval: 1.15–74.4]). Patients who developed complications had an average CRP blood at admission of 109.5 mg/L (\pm 84.9), whereas those in the control group had a value of 49.2 mg/L (\pm 55.39, $P = 0.002$).

DISCUSSION

In clinical guidelines for treatment of UTI, parenteral therapy is recommended for infants less than 3 months of age because of difficulty in discriminating between pyelonephritis and lower UTIs.⁴ Hospitalization of these patients is also recommended because of the possibility of complications, mainly bacteremia, and less frequently, acute meningitis.⁴ However, several studies have shown that although the rate of bacteremia secondary to UTI in infants less than 30 days of age is 21%, it drops to 13% between 30 and 60, and to 4% between 60 and 90 days of age, which is similar to older infants.^{8,9}

Schnadower et al³ described the low risk of complications in UTI patients with normal physical examination and no pathologic background (prematurity, previous admissions, previously diagnosed renal malformations or systemic diseases). We applied in our sample the predictive model described by those authors, finding a complication rate in the group without risk factors of 5.9%. In clinical practice, when a patient less than 3 months of age with UTI is evaluated, laboratory tests are considered. It has been described in previous articles that leukocytosis is not associated with an increased possibility of bacteremia,⁸ so it was decided not to consider it as a risk factor. It has been proven, however, that CRP is higher in patients with UTI who had complications.⁹ We analyzed CRP in patients in our sample, finding that this factor is significantly higher in patients who had previous complications. A cutoff point of 40 mg/L was set based on the study of Gómez et al,¹⁰ that showed a likelihood of bacteremia less than

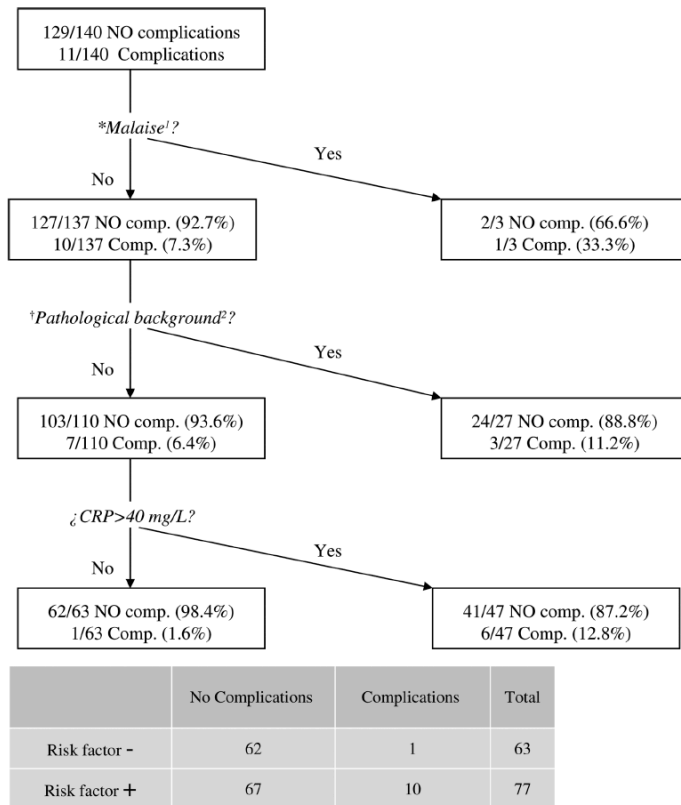


FIGURE 1. Prediction model to identify infants of 29–90 days of age with UTI with low risk of developing complications. *Malaise is described as toxic appearance, dehydration and other electrolyte disturbances. †Pathological background is considered as prematurity (≤ 36 weeks of gestational age), previous hospitalizations, severe concomitant diseases, renal malformations or taking antibiotics previously. Prediction model characteristics: sensitivity: 90.9% (IC95% 62.2–98.3); specificity: 48% (IC95% 39.6–56.6); positive predictive value: 12.9% (IC95% 7.21–22.28); negative predictive value: 98.4% (IC95% 91.5–99.7); and likelihood ratio inverse negative: 5.28.

5% in patients with UTI and CRP level lower than 49 mg/L. In our sample, only 1 patient with complications and no other risk factor had a value lower than 40 mg/L at admission. Once risk factors were established, the study group showed a 12.3% complication rate, against only 1.7% in the control group, which gives a negative predictive value of 98%, with an inverse negative likelihood ratio of 5.287 (Fig. 1). One of the problems with this model is that CRP has a moderate response in the first 6 hours of fever. Some authors recommend keeping the child under observation until 24 hours of fever.¹⁰

Our study has some limitations. On the one hand, it is a retrospective study with a small sample size. We believe that it is necessary to develop a larger-scale prospective study to confirm our results. Another limitation of our study is the fact that the authors could not determine the number of hours of fever that patients had when CRP was measured. Because all CRP determinations were

made in the emergency department, and given the usual promptness that these patients ask for medical care, it is expected that all CRP determinations were made in the first 48 hours, most likely in the first 24.

We believe that in patients between 30 and 90 days of age who are diagnosed with UTI and without the risk factors mentioned earlier, the probability of complications is very low. We believe it would be appropriate to do prospective studies that evaluate the possibility of ambulatory treatment with either oral antibiotics or with a first dose of parenteral antibiotics followed by oral antibiotics.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Santiago Mintegi for his patience, support and desire to help at all times.

REFERENCES

1. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS ONE*. 2010;5:e12448.
2. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):964–968.
3. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al.; American Academy of Pediatrics Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126:1074–1083.
4. Hernández Marco R, Daza A, Serra, J. Urinary tract infection in children (1 month–14 years old). Diagnostic and therapeutic protocols. *Pediatric Urology Nephron. AEP*. Available at: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_4.pdf.
5. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120:22–27.
6. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):79–86.
7. Hellerstein S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis*. 1982;1:271–281.
8. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11:280–284.
9. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, et al. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:630–634.
10. Gómez B, Mintegi S, Benito J, et al. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:43–47.

PROCALCITONIN TO DETECT INVASIVE BACTERIAL INFECTION IN NON-TOXIC-APPEARING INFANTS WITH FEVER WITHOUT APPARENT SOURCE IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Carlos Luaces-Cubells, MD, PhD,*
Santiago Mintegi, MD,†
Juan-José García-García, MD, PhD,‡
Eider Astobiza, MD,† Roser Garrido-Romero, MD, PhD,*
Jesús Velasco-Rodríguez, MD, PhD,§ and
Javier Benito, MD, PhD†

Abstract: The reliability of procalcitonin as a predictor of invasive infection in infants <36 months of age with fever and nontoxic appearance was assessed in 868 patients, 15 (1.7%) of whom had invasive infection. The area under the receiver operating characteristic curve for procalcitonin was 0.87 (optimum cutoff 0.9 ng/mL, sensitivity 86.7%, specificity 90.5%), whereas for C-reactive protein it was 0.79 (optimum cutoff 91 mg/L, sensitivity 33.3%, specificity 95.9%). In infants with fever of <8 hours duration, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.97 for procalcitonin and 0.76 for C-reactive protein. Procalcitonin was a useful biomarker to predict invasive infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent focus, particularly in febrile episodes of <8 hours duration.

Key Words: bacterial infections/diagnosis, C-reactive protein, procalcitonin

Accepted for publication January 30, 2012.

From the*Emergency Department, Clinical Laboratory, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain; the †Pediatric Emergency Department, Hospital de Cruces, Bilbao, Basque Country, Spain; and the ‡Pediatrics Department, and §Real Time Laboratory Unit, Clinical Laboratory, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

Supported in part by Brahmus Iberia, S.L., Madrid, Spain. The authors have no other funding or conflicts of interest to disclose.

© 2012 Lippincott Williams & Wilkins

Address for correspondence: Carlos Luaces-Cubells, MD, PhD, Cap de Servei d'Urgències Pediàtriques, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: cluaces@hsjdben.org.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/INF.0b013e31824dacf4

Fever is one of the most frequent reasons for pediatric emergency consultations and requires special attention in children between 1 and 36 months of age.¹ C-reactive protein (CRP) is an acute-phase reactant but lacks specificity and has limited value in the detection of serious bacterial infection in febrile children older than 3 months with a nontoxic appearance.² Procalcitonin (PCT) is a recent index of infection that can offer advantages compared with CRP.³

We examined the diagnostic performance of PCT in the pediatric emergency department for early detection of invasive bacterial infection (IBI) in febrile children with unrevealing physical examination, nontoxic appearance and absence of leukocyturia. The optimum cutoff for distinguishing febrile patients with IBI from those with fever of viral origin and/or self-limiting infection was also evaluated.

MATERIALS AND METHODS

This prospective, observational study was conducted at the pediatric emergency department of 7 acute-care teaching hospitals in Spain. Between March 2008 and September 2009, children who were 1–36 months of age with fever (rectal temperature) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ for infants <2 months old and $\geq 39^{\circ}\text{C}$ for infants between 2 and 36 months of age, with nontoxic appearance, stable physiologic state according to the Pediatric Assessment Triangle⁴ and urine reactive strip negative or positive not confirmed by urinary sediment were eligible, provided that blood samples were obtained for routine tests (complete blood count, CRP and culture). A positive reactive strip was defined as the presence of leukocytes and/or nitrites and positive urinary sediment when leukocytes or microorganisms on the Gram stain were detected. Excluded from the study were children treated with antibiotics before admission to the pediatric emergency department, known immunodeficiency and identification of the source of fever by history and/or physical examination or presence of an infiltrate diagnosed on the chest radiographs. Chest radiographs were performed only when ordered by the attending clinician according to laboratory findings ($>20,000$ leukocytes/mm³). Informed consent was obtained from the parents or legal guardians. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital Sant Joan de Déu of Barcelona and Hospital de Cruces of Bilbao, Spain.

The battery of diagnostic tests given to infants younger than 2 months of age included white blood cell count (WBC) with differential, a determination of CRP and PCT and blood and urine culture (urine collection by transurethral bladder catheterization). Children between 2 and 36 months of age underwent the same diagnostic procedures when considered necessary by the pediatrician in charge to exclude IBI. A perineal bag was the routine method for urine collection in these patients. Positivity obtained by urinary sediment and/or reactive strip was confirmed by a sterile method (bladder catheterization) before the administration of antibiotics.⁵

PCT was measured by the B-R-A-H-M-S PCT sensitive Kryptor assay (BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Germany) and CRP by an immunoturbidimetric assay (Tina quant, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

www.pidj.com | 645

4.2 ELABORAR UN MODELO PREDICTIVO DE LACTANTES FEBRILES MENORES DE 90 DÍAS DE VIDA CON SOSPECHA DE INFECCIÓN URINARIA Y BAJO RIESGO DE DESARROLLAR INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA

ESTUDIO 2

Febrile Young Infants With Altered Urinalysis At Low Risk For Invasive Bacterial Infection.

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, and the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network.

Pediatr Infect Dis J 2015;34:17-21

Factor de impacto: 3,57

Nº de veces que el artículo ha sido citado: 2

Febrile Young Infants With Altered Urinalysis at Low Risk for Invasive Bacterial Infection. A Spanish Pediatric Emergency Research Network's Study

Roberto Velasco, MD,* Helvia Benito, MD,* Rebeca Mozún, MD,* Juan E. Trujillo, MD,* Pedro A. Merino, MD,† and Santiago, PhD,‡ on behalf of the Group for the Study of Febrile Infant of the RISEuP-SPERG Network

Background: Urinary tract infection (UTI) is the most common serious bacterial infection (SBI) in infants younger than 90 days of age. Many physicians admit infants younger than 90 days old because of their greater risk of developing invasive bacterial infections (IBIs), secondary to UTI. The primary objective of this study was to design a prediction model to identify febrile infants younger than 90 days old with an altered urinalysis who were at low risk for IBI and suitable for outpatient management.

Methods: Prospective multicenter study included 19 hospitals that are members of the Spanish Pediatric Emergency Research Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Febrile infants younger than 90 days old with altered urinalysis were included.

Results: A total of 766 (22.5%) infants with altered urine dipstick were analyzed. Fifty (6.5%) of them developed IBI, 39 (78.0%) secondary to UTI. Patients were at low risk for IBI if they were well appearing at arrival to the emergency department, were older than 21 days and had procalcitonin and C-reactive protein (CRP) blood values lower than 0.5 ng/mL and 20 mg/L, respectively. These factors were used to create a prediction model for IBI secondary to UTI, with a sensitivity of 100% (95% CI: 89.3–100) and a negative predictive value of 100% (95% CI: 97.5–100).

Conclusions: We have derived a highly accurate prediction model for IBI in febrile infants with altered urinalysis. Given these results, outpatient management might be suitable for 1 of each 4 infants diagnosed, with a considerable improvement in resource utilization.

Key Words: urinary tract infections, infants, bacteremia, meningitis, procalcitonin, C-reactive protein, emergency department, hospitalization

(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:17–21)

Urinary tract infection (UTI) is the most common SBI in infants younger than 90 days of age. Depending on the series, 4–12% of febrile illnesses in patients of this age are caused by an UTI.^{1–3} Clinical guidelines recommend outpatient treatment with oral antibiotics in patients older than >90 days of age, except when they appear toxic, are dehydrated with electrolyte disturbances, are suspected to have urologic malformation or are unable to take oral medications.⁴ Many physicians admit infants younger than 90 days old to avoid complications.

Accepted for publication June 27, 2014.

From the *Pediatrics Department and †Intensive Care Unit, Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain; and ‡Pediatric Emergency Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Roberto Velasco, MD, Pediatrics Department, Rio Hortega University Hospital, C/Pisuerga, 7-3^o B, Laguna de Duero, Valladolid 47140, Spain. E-mail: robertovelascozuniga@gmail.com

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/15/3401-0017

DOI: 10.1097/INF.0000000000000482

In recent years, several studies have suggested that the probability of complications in young infants without risk factors is as low as in older infants, establishing the option for outpatient treatment for selected patients as well.^{3,5,6}

The objective of this study was to design a prediction model to identify febrile infants younger than 90 days old with an altered urinalysis who were at low risk for invasive bacterial infections (IBI) more suitable for outpatient management.

METHODS

Design of the Study

This is a multicenter observational prospective study to determine the risk of IBI in febrile infants younger than 90 days old with altered urinalysis according to their general appearance, age and laboratory tests. The participating centers included 19 hospitals that are members of the Spanish Pediatric Emergency Research Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies.⁷ Approval for the study and for data sharing with the coordinating institution and with the centralized data center was granted by the institutional review board at each participating institution. Informed consent was requested to the parents or the caregivers of the patients before including them in the study.

Definitions

- **Fever without source (FWS):** axillary or rectal temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) registered either at home or at the Pediatric Emergency Department (PED), without catarrhal or other respiratory signs/symptoms (such as tachypnoea) or a diarrheal process in patients who had a normal physical examination.
- **Pathological background:** a patient was considered “not previously healthy” because having a history of prematurity (gestational age < 37 weeks), prior admissions in the hospital, chronic diseases, immunosuppression or previous administration of antibiotics.
- **Altered urinalysis:** presence of leukocyturia and/or nitrituria in urine dipstick.
- **Well Appearing:** defined by a normal pediatric assessment triangle in those centers in which these data are systematically recorded in the pediatric medical records.⁸ For the other centers, infants were considered to be not well appearing under criteria of the attending pediatric physician.
- **IBI:** isolation of a bacterial pathogen in a blood or cerebrospinal fluid (CSF) culture. Isolation of *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans* or *Diphtheroides* in immunocompetent patients without cardiac disease, ventriculoperitoneal shunt, central catheters or other indwelling devices were considered contaminants.
- **SBI:** this definition includes, besides all the IBIs, also UTI, acute gastroenteritis with isolation of bacteria in stool, and isolation of a single pathogen in other sterile locations, as pleural effusion or intraarticular fluid.

- **UTI:** growth of ≥ 100 cfu/mL of a single pathogen in a urine culture collected by suprapubic aspiration, or $\geq 50,000$ ufc/mL in a urine culture collected by urethral catheterization, or growth of $\geq 10,000$ ufc/mL in a urine culture collected by urethral catheterization if presence of leucocyturia and/or nitrituria in urine dipstick was detected.
- **Possible UTI:** growth of 10,000–50,000 ufc/mL of a single pathogen in a urine culture collected by urethral catheterization if urine dipstick analysis was normal, or mixed growth of $\geq 50,000$ ufc/mL of more than one pathogen if leucocyturia and/or nitrituria in urine dipstick was detected.
- **IBI secondary to UTI:** isolation of the same pathogen in blood or CSF culture than in urine culture.
- **Pleocytosis:** counting at CSF microscopical exam of ≥ 25 cells/mm³ in infants ≤ 28 days old, or ≥ 10 cells/mm³ in infants older than 28 days of age.

Epidemiologic, clinical and microbiological data of every infant younger than 90 days old attended in the participant PED with FWS between January 10, 2011 and September 30, 2013 were collected.

Inclusion Criteria

Infants younger than 90 days old presenting with FWS to the PED who had CRP, white blood cell (WBC) count, urine dipstick, urine and blood culture performed when admitted to the evaluation were included in the study.

Exclusion Criteria

We excluded patients for any of the following: (1) no collection of urine and blood culture by sterile method, (2) no determination of WBC or CRP values, (3) patients in whom the history and/or the physical examination suggested the source of the fever and (4) afebrile patients at arrival at PED who had not any measured temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ at home, no matter that parents or caregivers complain of fever, (5) parental refusal to participate and (6) no phone contact to follow-up 1 month after their inclusion in the study.

Data Collection

A standardized form with the following data was filled for every patient included in the study: demographics (age, sex), highest temperature measured at home and at arrival to PED, time between fever was detected and the arrival to the PED, appearance of the patient when arrival to the PED, medical history, physical examination, results of the laboratory and microbiological tests and the final diagnosis and destination of the patient. A phone call was made to every patient's parent to check any unnoticed adverse event 1 month after the inclusion in the study. Also, every month, each investigator had to send the total number of patients and febrile infants attended in its hospital. Data were sent to main investigator using an online formulary of Google Drive platform.

Outcomes

Main outcome of the study was the development of an IBI (see Definitions).

Statistical Analysis

Normally distributed data were expressed as mean (SD); nonnormally distributed data were expressed as median and interquartile range; categorical variables were reported as percentages. For nonnormally distributed data, comparison was performed employing Mann–Whitney U test; comparison of normally distributed data was performed using independent samples t test. For categorical data, the χ^2 test was used. Parameters displaying $P < 0.05$ were considered statistically significant.

For quantitative variables, as ancillary test values, several cutoff points were studied with univariate analysis, choosing the most discriminative one for each variable.

Variables that showed a P value lower than 0.3 in univariate analysis were included in multivariate analysis to build the predictive model. Multivariate analysis was made using logistic regression, and forward and backward stepwise method was used to select the variables included in final model.

Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LRs) for the predictive model and their 95% confidence intervals were calculated. Data were analyzed with Stata 12 (Stata Corp., College Station, TX).

RESULTS

Nineteen hospitals participated in the study. Over the 2-year period of study 1,612,210 patients were admitted in the PED of the participant hospitals, including 4008 (0.25%) infants younger than 90 days old with FWS (see Definitions). After applying the exclusion criteria, 3401 (84.9%) infants were finally included. Urinalysis was altered in 766 (22.5%) of the patients. Flowchart of patients is shown in Figure 1. Characteristics and laboratory test results of all the patients with altered urinalysis are shown in the Table, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/B958>. Urine culture confirmed the diagnosis of UTI in 607 (79.2%) of the patients. Fifty (6.53%) patients with altered dipstick developed IBI. There were 47 bacteremias, 38 of them were secondary to UTI (36 due to *Escherichia coli*, 1 to *Enterobacter cloacae* and 1 to *Staphylococcus aureus*) and 3 meningitis, 1 of them secondary to UTI, due to *E. coli*. Characteristics of patients with and without IBI are shown in Table 1.

Procalcitonin (PCT) blood value was determined in 597 (77.9%) patients. There were no significant differences between the patients with and without PCT blood value determined on age, appearance, hours of fever, CRP blood value or proportion of patients with IBI.

CSF exam was performed in 195 (25.5%) of the patients with altered urine dipstick. Forty-one (21.0%) patients showed pleocytosis. In 1 of them, the same bacteria grew in the CSF and urine cultures (*E. coli*). In the other 2 cases, *S. aureus* grew only in the CSF culture, both of them were considered true pathogens.

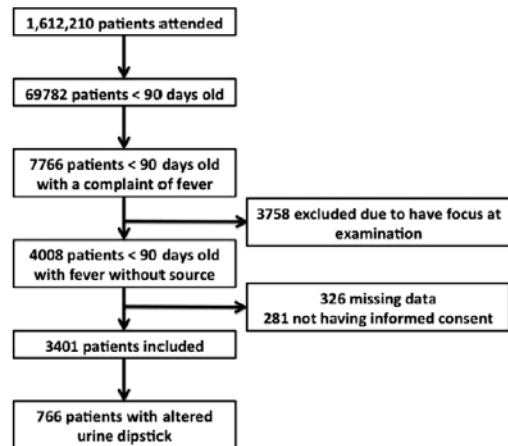


FIGURE 1. Study flow chart.

TABLE 1. Prevalence of IBI Based on the Presence of Each Risk Factor

	IBI	P Value
Age		0.005
≤21 days	17/145 (11.72%)	
>21 days	33/621 (5.31%)	
Sex		n.s.
Male	32/496 (6.45%)	
Female	18/270 (6.67%)	
Pathological background		0.007
Yes	1/117 (0.85%)	
No	49/649 (7.55%)	
Urogenital malformation previously diagnosed		n.s.
Yes	1/42 (2.38%)	
No	49/724 (6.77%)	
Irritability		n.s.
Yes	16/176 (9.09%)	
No	34/590 (5.76%)	
Not-well appearance		0.011
Yes	11/85 (12.94%)	
No	39/681 (5.73%)	
WBC		n.s.
≤15,000 cells/mL	26/411 (6.33%)	
>15,000 cells/mL	24/355 (6.76%)	
ANC		n.s.
≤10000 cells/ml	17/198 (8.59%)	
>10000 cells/ml		
CRP		<0.001
≤20 mg/L	7/304 (2.30%)	
>20 mg/L	43/462 (9.31%)	
PCT		<0.001
≤0.5 ng/mL	9/368 (2.45%)	
>0.5 ng/mL	30/229 (13.10%)	

ANC, absolute neutrophil count.

Six hundred and ninety-two (90.3%) of patients with a positive urine dipstick were admitted, 9 (1.3%) of them in the pediatric intensive care unit, with a median length of hospitalization of 5 days (interquartile range: 4–7 days).

After multivariate analysis was made, the following remained as risk factors for IBI: not-well appearance at arrival to the PED, the age of 21 days old or younger, a CRP blood value higher than 20 mg/L and a PCT blood value higher than 0.5 ng/mL (Table 2). Those factors were used to create a predictive model for IBIs (Figure 2). As shown in Figure 2, there was no patient who developed an IBI being classified in the low-risk group by the predictive model, showing a sensitivity value of 100% (95% CI: 91.0–100) and a negative predictive value for IBI of 100% (95% CI: 97.5–100).

As PCT remain as risk factor after multivariate analysis, only patients with PCT blood value determined were included in the model. There were 11 IBI in patients excluded of the model because of not having PCT determined. Two of them had an altered Pediatric Assessment Triangle at arrival at the Emergency Department (1 of them was also younger than 21 days old) and 8 of the other 10 had a CRP value higher than 20 mg/L.

TABLE 2. Risk Factors for Developing IBI After Multivariate Analysis

Risk Factor	Odds Ratio	95% CI
Age ≤ 21 days old	2.42	1.18–4.96
Not well appearing	1.82	0.79–4.96
CRP > 20mg/L	3.82	1.27–11.42
PCT > 0.5ng/mL	3.32	1.46–7.56

DISCUSSION

UTI is the most common SBI in infants.^{9–12} Spanish clinical guidelines recommend inpatient treatment in infants younger than 90 days old⁶ meanwhile, The American Academy of Pediatrics' guidelines set the cutoff age in 60 days.¹³ One of the main reasons for this recommendation is the greater risk of developing bacteremia or meningitis secondary to the UTI.^{10–14} But not all infant had the same risk of developing an IBI.^{15–18} This is the reason several approaches had been taken, trying to select within febrile infants younger than 90 days old a group of patients with low risk of adverse events, that might be suitable for outpatient management.^{19,20} This same approach has been taken for febrile infants with an UTI,³ with a very good sensitivity and negative predictive value for predicting adverse events, but with a rate of false negatives of almost 23% when predicting bacteremia. For this reason, another predictive model was developed including CRP,²¹ improving its accuracy, but still having near to 10% of patients with IBI that were not detected by the model.

Recent studies have demonstrated the great value of PCT in diagnosis of IBI in febrile infants,^{17,22,23} so it seemed necessary to include it in the model.

Moreover, it has been proven that leukocyturia is a risk factor of IBI.⁹ For this reason, our model includes patients with altered urinalysis, not only confirmed UTI, which is the main difference in comparison to other models previously published.^{3,21} When a febrile infant is attended in the PED, the physician is only able to make a suspicion diagnosis of UTI, and the purpose of this model is to help to decide which patients could be discharged safely.

All the variables that showed statistical significance as predictors of IBI in the multivariate analysis were incorporated to the predictive model.

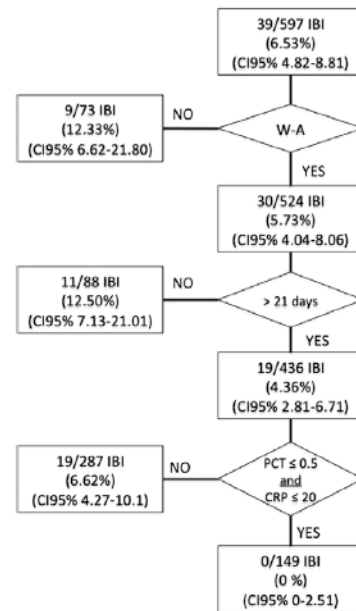


FIGURE 2. Application of the predictive model to patients with altered urine dipstick in studied population. Only patients with altered urine dipstick and PCT value determined are included (n = 597).

Mintegi et al¹⁹ have proven accuracy of a sequential approach to febrile infant to identify patients with low risk of IBI, so this model was structured the same way. Following the “step-by-step” model, patients who are not-well appearing or are under 21 days old are not included in the low-risk group,²⁴ so inpatient treatment is recommended. In the rest of patients, there is still >4% of IBI. Biomarkers are useful at this point to select which patients are less likely to develop an IBI. Although PCT has shown better performance than CRP to rule in an IBI in several studies,^{10,12,17,19,25} a substantial number of patients would be missed if only this biomarker were to be used, so both PCT and CRP have to be included in the model.

It might be possible to choose higher cutoff points, as published in recent studies,²⁶ but our model has been created trying to achieve maximum sensitivity and negative predictive values, looking for the safest approach. Limits of 0.5 ng/mL for PCT and 20 mg/mL for CRP were chosen, based on previous studies and statistical methods.¹⁹ However, despite these conservative limits, one fourth of the patients are determined as low-risk and might be suitable for outpatient treatment.

The study has several limitations. First of all, appearance of the patient is an important item of the model. For this reason, its accuracy might not be extrapolated to places where patients are attended by less experienced personnel. As Pediatric Assessment Triangle was used in the study, we recommend a good knowledge of that tool before applying this model. Second, PCT values were not determined in all patients. Nevertheless, the main reason for not having PCT determined was that in some hospital, this test was not disposable sometimes, so this data has been considered as missing completely at random, and multivariate analysis has been made only with patients with PCT values determined, without introducing any bias in the results. Also, we can see that there were no significant differences between patients included or not, and the model would include almost all patients whom developed an IBI and without PCT determined in the not-low risk group because other risk factors. The only patient that would have been misdiagnosed by the model in absence of the PCT was a well-appearing 24-day-old girl, who presented in the PED after 2 hours of fever, with a CRP blood value of 2 mg/L, and had a *S. aureus* in the blood culture. It is, precisely, in patients with a few hours of fever in whom PCT has shown much better accuracy than CRP.¹⁷ Nevertheless, as only 39 patients with IBI were finally included in the model, and the in the model were analyzed 5 variables, results could be overfitted, and type II error rate be increased, so the results of the model have to be tested in a different population before applying to practice.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Javier Benito, MD, and Borja Gomez, MD, for their comments and suggestions, and in a very special way to Santiago Mintegi, PhD, because he made all this possible with his effort.

Members of the Group for the Study of Febrile Infant of the Spanish Pediatric Emergency Research Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies Network are: Catediano E. (Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain), González A. (Basurto University Hospital, Bilbao, Spain), Fabregas A. (Vall d'Hebrón University Hospital, Barcelona, Spain), Durán I. (Carlos Haya University Hospital, Málaga, Spain), Moya S. (Parc Tauli Health Corporation, Sabadell, Spain), Herrerros M. L. (Infanta Sofia hospital, Madrid, Spain), Rodríguez J. (Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain), Montes D. (Fuenlabrada University Hospital, Madrid, Spain), Uribarri F. (San Rafael Hospital, Madrid, Spain), de la Zerda F. (Hospital

de Nens, Barcelona, Spain), Garcia E. (Cabueñes Hospital, Gijón, Spain), Crespo E. (Virgen de la Salud University Hospital, Toledo, Spain), Plana M. (Arnau de Vilanova Hospital, Lleida, Spain), Moreno L. (Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain), Rivas A. (Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain), de la Torre M. (Niño Jesús University Hospital, Madrid, Spain), Manrique I. (Pediatric Institute of Valencia and Quirón Hospital, Valencia, Spain) and Rodriguez A. (Alto Deba Hospital, Arrasate, Spain).

REFERENCES

- Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One*. 2010;5:e12448.
- Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):964–968.
- Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al; American Academy of Pediatrics Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126:1074–1083.
- Hernández Marco R, Daza A, Serra, J. Urinary tract infection in children (1 month–14 years old). Diagnostic and therapeutic protocols. *Pediatric Urology Nephron. AEP*. Available at: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_4.pdf. Accessed June 1, 2014.
- Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120:22–27.
- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):79–86.
- Mintegi S. Research in pediatric emergency medicine: the research network of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. *Emergencias*. 2012; 24: 238–240.
- Fuchs S, Yamamoto L, eds. *Pediatric Emergency Medicine Resource*. 5th ed. Sudbury, MA: Jones&Bartlett Publishers; 2012.
- Gómez B, Mintegi S, Benito J, et al. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:43–47.
- Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94:501–505.
- Bressan S, Andreola B, Cattelan F, et al. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:227–232.
- Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122:701–710.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595–610.
- Newman DH, Shreves AE, Runde DP. Pediatric urinary tract infection: does the evidence support aggressively pursuing the diagnosis? *YMEM*. 2013:1–7.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994;94:390–396.
- Dagan R, Sofer S, Phillip M, et al. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr*. 1988;112:355–360.
- Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130:815–822.
- Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129:e590–e596.
- Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, et al; Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Toxicology Surveillance System of the

- Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29:1234–1240.
20. Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:654–656.
 21. Velasco-Zúñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernández-Arribas JL, et al. Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:642–645.
 22. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14:R206.
 23. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20:1–9.
 24. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, et al. Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:455–458.
 25. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:221–227.
 26. Hernández-Bou S, la Maza de VTS, Alarcón M, et al. Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;1.

4.3 DETERMINAR EL VALOR DIAGNÓSTICO DE LA TIRA DE ORINA PARA LA DETECCIÓN DE UROCULTIVOS POSITIVOS EN LACTANTES FEBRILES MENORES DE 90 DÍAS DE VIDA

ESTUDIO 3

Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients.

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network.

Acta Paediatr. 2015;104:e39-44

Factor de impacto: 1.842

Nº de veces que el artículo ha sido citado: 0

REGULAR ARTICLE

Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients

Roberto Velasco (robertovelascosuniga@gmail.com)¹, Helvia Benito¹, Rebeca Mozun¹, Juan E Trujillo¹, Pedro A Merino², Mercedes de la Torre³, Borja Gomez⁴, on behalf of the Group for the Study of Febrile Infant of the RISEUP-SPERG Network

1.Pediatrics Department, Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain
2.Intensive Care Unit, Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain
3.Pediatric Emergency Department, Niño Jesús University Hospital, Madrid, Spain
4.Pediatric Emergency Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain

Keywords

infants, sensitivity, specificity, urinalysis, urinary tract infections

Correspondence

Roberto Velasco, MD, C/ Pisuerga, 7-3° B, Laguna de Duero, Valladolid 47140, Spain.
Tel: +34-665-011672 |
Email: robertovelascosuniga@gmail.com

Received

2 July 2014; revised 7 August 2014;
accepted 25 August 2014.

DOI:10.1111/apa.12789

ABSTRACT

Aim: There is limited evidence about the diagnostic value of urine dipsticks in young febrile infants. The aim of this study was to determine whether urine dipsticks would identify positive urine cultures in febrile infants of less than 90 days of age.

Methods: This study was a subanalysis of a prospective multicentre study developed in 19 Spanish paediatric emergency departments belonging to the Spanish Paediatric Emergency Research Network. It focused on febrile infants of less than 90 days of age admitted between October 2011 and September 2013. A positive urine culture was defined as the growth of $\geq 50\,000$ cfu/mL of a single pathogen collected by a sterile method.

Results: We included 3401 patients, and 176 (12.8%) female patients and 473 (23.3%) males had a positive urine culture. The leucocyte esterase test showed a mean sensitivity of 82.1% and a mean specificity of 92.4%, with a greater mean negative predictive value for females than males (97.8 versus 94.1%) and a greater mean positive predictive value for males than females (79.4% versus 58%).

Conclusion: The leucocyte esterase test showed the same accuracy in young febrile infants as previously reported findings for older children. It predicted positive urine cultures and also revealed important gender differences.

INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is the most common serious bacterial infection in febrile infants less than 90 days of age. Depending on the series, 4–12% of febrile patients in this age group are diagnosed with an UTI (1–3).

The gold standard for diagnosing an UTI is a quantitative urine culture, but it has a handicap that its result is not available in the first 48 h. When a patient is evaluated in a paediatric emergency department, a suspicion diagnosis has to be made as accurately as possible. Several methods have been used, such as urine examination under microscopy or Gram stain, with different results (4,5). However, the most comprehensive method for screening the UTI is the detection of the presence of leucocyte esterase or nitrites in urine, with a urine dipstick analysis (6). Several studies have analysed the accuracy of the urine dipstick for diagnosis of

UTI (4,7–12), but most of them include patients older than 2 months of age. The American Academy of Pediatrics' guidelines describe sensitivity and specificity values of 93% and 72% for either the presence of leucocyte esterase or nitrites in the urine dipstick in febrile infants between 2 and 24 months of age (7).

The primary objective of the study was to determine the accuracy of urine dipstick to identify febrile infants of less than 90 days of age with a positive urine culture.

Key notes

- There is limited evidence about the diagnostic value of urine dipsticks in young febrile infants, and we explored whether they would identify positive urine cultures in those under 90 days of age.
- We studied 3401 patients seen in 19 Spanish paediatric emergency departments and the leucocyte esterase test showed the same accuracy in young febrile infants as previously reported in older children.
- The test predicted positive urine cultures and revealed important gender differences.

Abbreviations

CFU, Colony-forming units; FWS, Fever without source; LR, Likelihood ratio; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; UTI, Urinary tract infection.

METHODS

Design of the study

This is a subanalysis of a multicentre observational prospective study designed to determine the risk of invasive bacterial infection (IBI) in febrile infants of less than 90 days of age with altered urinalysis according to their general appearance, age and laboratory tests (13).

Approval for the study and data sharing with the coordinating institution was granted by the institutional review board at each participating institution. Informed consent was obtained from the parents or caregivers of the patients before including them in the study.

Definitions

We used the following definitions. Fever without source (FWS) was defined as axillary or rectal temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) registered either at home or at paediatric emergency department, without catarrhal or other respiratory signs/symptoms (such as tachypnoea) or a diarrhoeal process in patients who underwent a normal physical examination. A leucocyte esterase test was considered as altered if a positive result ($>1+$) of a leucocyte esterase test on the urine dipstick was found. Also, a nitrites test was defined as altered when a positive result of a nitrite test on the urine dipstick was found. The threshold for considering a urine culture as positive was the growth of $\geq 50\,000$ cfu/mL of a single pathogen in a urine culture collected by a sterile method (urethral catheterization, suprapubic aspiration) (6). Finally, an IBI was defined as the isolation of a bacterial pathogen in blood or cerebrospinal fluid culture. Isolation of *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans* or *Diphtheroides* in immunocompetent patients without cardiac disease, ventricle-peritoneal shunt, central catheters or any other indwelling devices that were considered contaminants.

Combur-test[®] strips (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) were used for the urine test. Urine dipsticks were read by trained nurses in the emergency department.

Inclusion criteria

Following local protocols, blood and urine samples were obtained from all infants younger than 90 days of age admitted to the paediatric emergency department with FWS. Those who had received tests for C-reactive protein, a white blood cell count, urine dipstick, urine and blood culture during the initial evaluation were included in the study.

Exclusion criteria

We excluded patients for any of the following reasons: (i) no collection of urine or blood culture by sterile method, (ii) no determination of white blood cells count or C-reactive protein values, (iii) patients in whom the anamnesis and/or the physical examination made by an expert paediatrician suggested the source of the fever, (iv) afebrile patients who arrived at the paediatric emergency department who had no registered temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ at home, despite parents or caregivers complaining of fever, and (v) parental refusal to participate.

Data collection

The following data were collected for every patient included in the study: demographics (age, sex), highest temperature measured at home and on arrival at the paediatric emergency department, duration of the fever before arriving to the paediatric emergency department, appearance of the patient in the initial evaluation, medical history, physical examination, results of laboratory and microbiological tests, and the final diagnosis and destination of the patient. A phone call was made to every patient's parent to confirm any unnoticed adverse event. Each investigator also supplied monthly figures on the number of patients and febrile infants who were treated at their hospital. Data were sent to the lead investigator using an online Google Drive[®] platform.

Outcomes

The main outcome of the study was the detection of a positive urine culture (see *Definitions*).

Statistical analysis

Normally distributed data were expressed as means and standard deviations (SD), non-normally distributed data were expressed as medians and interquartile ranges, and categorical variables were reported as percentages. To compare accuracy of the urine dipstick in young febrile infants, 95% confidence intervals were found and compared with those published in the literature for older patients. To analyse differences between genders, a comparison was performed employing the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data and independent samples t-tests for normally distributed data. The chi-squared test was used for categorical data. Parameters displaying $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data were analysed with Stata 12 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

RESULTS

Over the 2-year period of the study, 1 612 210 patients were admitted to the paediatric emergency department of the participant hospitals. A flow chart of patients is shown in Figure 1.

Patient characteristics are listed in Table 1. Urine dipstick results were altered in 766 patients (22.5%): 496 had exclusively altered leucocyte esterase tests (14.6%), 24 had exclusively altered nitrites tests (0.7%), and 246 had alterations of both leucocyte esterase and nitrites in their test results (7.2%). Only 14 samples (1.8%) were collected by suprapubic aspiration, while the rest were collected by urethral catheterisation.

The urine culture was positive in 649 (19.1%) of the patients: 473 (23.3%) of the males and 176 (12.8%) of the females. *Escherichia coli* was the most frequently isolated bacteria, growing in 550 (84.8%) of the urine cultures. In Table 2, the results of the urine cultures are shown, stratified by gender. Only 34 infants with previously diagnosed urological abnormalities had a positive urine culture. *Escherichia coli* was the isolated bacteria in 20

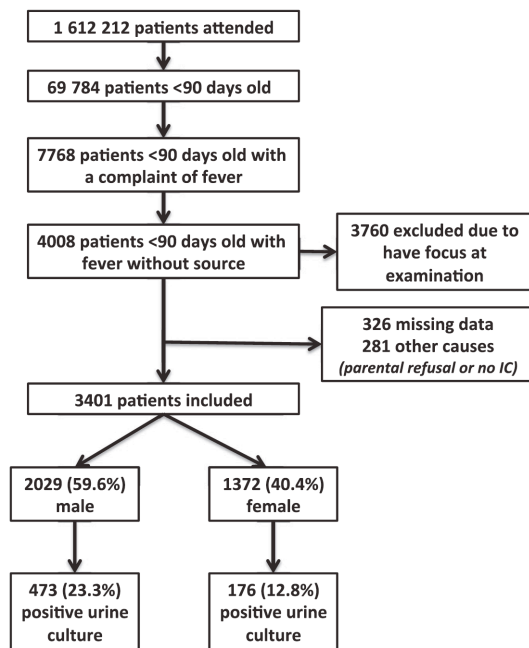


Figure 1 Study flow chart.

(58.8%) of these cultures, and this difference showed a statistical significance when compared with urine cultures of infants without malformations ($p < 0.001$).

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV/NPV) and positive and negative likelihood ratios (LR+/LR-) of urine dipstick for the prediction of a positive urine culture are listed in Table 3. The same results are listed in Table 4, but stratified by gender.

DISCUSSION

Our study is, as far as we know, the first one to analyse the accuracy of a urine dipstick to diagnose a positive urine culture using the American Academy of Pediatrics' threshold of 50 000 cfu/mL. Given our results, urine dipsticks should be considered an accurate screening test for UTI in young febrile infants, as already demonstrated in older patients.

UTI is the most common serious bacterial infection in febrile infants of less than 90 days of age (1–3). Moreover, the risk of developing an IBI, mainly bacteraemia, secondary to UTI is higher in these patients (13–15). The gold standard for the diagnosis of UTI is the growth of a single pathogen in a urine culture (6). But the result of a urine culture usually takes about 48 h, so the emergency physician needs some other tool to make a primary diagnosis of UTI. Several guidelines recommend using urinalysis, with observation of the urine sample under microscopy (16), or a

Table 1 Characteristics of the patients

Age in days mean (SD)	46.6 (23.6)
Male sex n (%)	2029 (59.6)
Previously healthy [†] n (%)	2940 (86.4)
Urogenital malformation previously diagnosed n (%)	104 (3.1)
Well appearing n (%)	3035 (89.2)
Hours of fever median (IQR)	5 (10)
Maximum temperature at home mean (SD)	38.4 (0.49)
Maximum temperature at ED mean (SD)	38.1 (0.73)
WBC median (IQR)	10 500 (7080)
CRP median (IQR)	7.3 (17.1)
PCT median (IQR)	0.13 (0.19)
IBI n (%)	107 (3.2)
Final diagnose	
Fever without source	2048 (60.2)
UTI	704 (20.7)
Possible UTI	43 (1.3)
Meningitis	
Bacterial	17 (0.5)
Viral	106 (3.1)
Inespecific	48 (1.4)
Occult bacteraemia	31 (0.9)
Sepsis	19 (0.6)
Pneumonia	12 (0.4)
Flu	95 (2.8)
Others	278 (8.2)

CRP, C-reactive protein; ED, emergency department; IBI, invasive bacterial infection; IQR, interquartile range; PCT, procalcitonin; UTI, urinary tract infection; WBC, white blood cell count.

[†]a patient was considered 'not previously healthy' because having a history of prematurity (Gestational age < 37 weeks), prior admissions in the hospital, chronic diseases, immunosuppression or previous administration of antibiotics.

Table 2 Result of urine cultures stratified by gender

	All	Male	Female
<i>Escherichia coli</i>	550 (84.8)	397 (83.9)	153 (86.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36 (5.6)	30 (6.3)	6 (3.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	24 (3.7)	17 (3.6)	7 (4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (1.2)	6 (1.3)	2 (1.1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7 (1.1)	6 (1.3)	1 (0.6)
Others [†]	23 (3.5)	17 (3.6)	6 (3.4)

[†]*Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis.*

Gram stain of the urine sample. However, both of these methods need the presence of an analyst in the hospital, which makes them more expensive and increases the time needed for diagnosis. This is why most hospital physicians use the urine dipstick as a screening method for UTI (4–6). This method detects the presence of leucocyte esterase in the urine, an enzyme released from leucocytes associated with an inflammatory reaction secondary to the UTI, and the presence of nitrites, as a product of the transformation of nitrates in the diet by the bacteria. Several studies have

Table 3 Diagnostic performance of leucocyte esterase and/or nitrites on urine dipstick testing for urine cultures with more than 50 000 cfu/mL

Test	n	UC +	UC -	Sn (CI 95%)	Sp (CI 95%)	PPV (CI 95%)	NPV (CI 95%)	LR+ (CI 95%)	LR- (CI 95%)
LE+	742	533	209	82.1 (79–85)	92.4 (91.4–93.4)	71.8 (69–74.5)	95.6 (94.9–96.3)	10.8 (9.5–12.4)	0.19 (0.16–0.23)
NT+	270	241	29	37.1 (33.4–41)	98.9 (98.5–99.3)	89.3 (85.1–92.4)	87 (86.3–87.6)	35.2 (24.2–51.3)	0.64 (0.60–0.67)
LE+ or NT+	766	544	222	83.8 (80.8–86.6)	91.9 (90.9–92.9)	71 (68.3–73.6)	96.0 (95.3–96.6)	10.4 (9.1–11.8)	0.18 (0.15–0.21)
LE+ and NT+	246	230	16	35.4 (31.8–39.3)	99.4 (99.1–99.7)	93.5 (89.7–95.9)	86.7 (86.1–87.4)	61 (37–100)	0.65 (0.61–0.69)

LR, likelihood ratio; LE, leucocyte esterase; NPV, negative predictive value; NT, nitrites; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity; UC, urine culture.

Table 4 Diagnostic performance of leucocyte esterase and/or nitrites on urine dipstick testing for urine cultures with more than 50 000 cfu/mL. Highlighted in bold typing are values with statistical significant differences between genders

Test	Gender	n	Sn (CI 95%)	Sp (CI 95%)	PPV (CI 95%)	NPV (CI 95%)	LR + (CI 95%)	LR - (CI 95%)
LE+	Male	480	80.5 (76.7–84)	93.6 (92.3–94.8)	79.4 (76–82.4)	94.1 (92.9–95)	12.7 (10.4–15.4)	0.21 (0.17–0.25)
	Female	262	86.4 (80.4–91.1)	90.8 (89–92.4)	58 (53.4–62.5)	97.8 (96.9–98.5)	9.4 (7.8–11.3)	0.15 (0.10–0.22)
NT+	Male	181	34.5 (30.2–38.9)	98.8 (98.2–99.3)	90.1 (84.9–93.6)	83.2 (82.3–84.1)	29.8 (18.5–47.9)	0.66 (0.62–0.71)
	Female	89	44.3 (36.8–52)	99.1 (98.4–99.5)	87.6 (79.4–92.9)	92.4 (91.4–93.2)	48.2 (26.2–88.8)	0.56 (0.49–0.64)
LE+ or NT+	Male	496	82.2 (78.5–85.6)	93.1 (91.8–94.3)	78.4 (75.1–81.4)	94.5 (93.4–95.4)	12 (9.9–14.4)	0.19 (0.16–0.23)
	Female	270	88.1 (82.3–92.5)	90.4 (88.6–92)	57.4 (52.9–61.8)	98.1 (97.2–98.7)	9.2 (7.6–11)	0.13 (0.09–0.2)
LE + and NT +	Male	165	32.8 (28.6–37.2)	99.4 (98.8–99.7)	93.9 (89.2–96.7)	82.9 (82–83.8)	51 (27.1–95.8)	0.68 (0.64–0.72)
	Female	81	42.6 (35.2–50.3)	99.5 (98.9–99.8)	92.6 (84.7–96.6)	92.2 (91.2–93)	84.9 (37.5–192)	0.58 (0.51–0.66)

LR, likelihood ratio; LE, leucocyte esterase; NPV, negative predictive value; NT, nitrites; PPV, positive predictive value; Sn, sensitivity; Sp, specificity.

evaluated the accuracy of a urine dipstick for diagnosis of UTI, but most of them included few patients younger than 90 days of age (6,17). The only study that we found that analysed diagnostic performance of urine dipstick in patients younger than 60 days of age used a cut-off point of 10 000 colony-forming units (CFU) to consider a urine culture as positive. Given the fact that American Academy of Paediatrics' Guidelines accept a threshold of 50 000 cfu/mL, the diagnostic values in that study are barely useful (6,18). It is quite controversial to establish the cut-off point for a positive urine culture, but for our study, we used the definition of the American Academy of Pediatrics (6).

Classically, it has been considered that a urine dipstick have had a lower diagnostic value in young infants than in older children (4,7). In our study, we found sensitivity and specificity values of 82.1% and 92.4%, respectively, for the leucocyte esterase test and similar sensitivity values have been published for older patients, with even higher specificity values (6,19). Nitrites test do have lower sensitivity values than published, with the same specificity, but given that few patients exclusively show a positive nitrites test, it does not significantly affect global performance of the urine dipstick. LR+ and LR- for a positive urine dipstick (either leucocyte esterase or nitrites positive test) in our sample were 10.4 and 0.18, respectively, without significant differences when compared with those published by Mori et al. in infants less than 1 year old, and the same LR- showed by patients older than 1 year old (4). Taking into account that bacteraemia is more frequent in younger infants and leukocyturia has been proven a risk factor for developing bacteraemia, even without a positive urine culture (20), an

altered urine dipstick test seems to be at least as useful in this group of young patients as in older ones. In this way, the physician in charge should start antibiotics in any febrile young infant showing altered leucocyte esterase and, or, nitrites test. Not to initiate antibiotics should not be an acceptable strategy, although around three in each 10 patients would be a false positive. To reduce the proportion of false positives, blood biomarkers (C-reactive protein or procalcitonin) could be considered in the evaluation of these infants, but this subject is beyond the scope of this paper, and further research should be carried out on this topic (21–24). Nevertheless, the most important implication for a clinician is that our study confirms that a negative urine dipstick allows a physician to rule out an UTI in a young febrile infant safely, with a false-negative rate of 4%.

As far as we know, no previous study has analysed the accuracy of urine dipstick by gender in febrile young infants. In our study, we can see that negative predictive values for leucocyte esterase and nitrites in female patients were higher, while male patients had significantly higher positive predictive values leucocyte esterase test results. This is easily explainable due to the higher prevalence of UTIs in male patients (25.3% versus 12.8%).

However, despite the lack of statistical significance, we can see that the sensitivity of all the tests seemed to be higher in female patients. Moreover, the LR+ of leucocyte esterase test was higher in males. Given that sensitivity and specificity values and likelihood ratios are not influenced by prevalence (25), this may indicate that the performance of urine dipstick tests is different when it comes to gender. Although it is difficult to find an explanation for this, we

observed that the number of urine cultures growing unusual UTI pathogens, other than *E. coli*, was higher in male patients. These unusual pathogens are more common not only in patients with congenital deformity of the urinary tract, but also in uncircumcised patients (26). If only urine cultures growing unusual bacteria were analysed, excluding patients with previously diagnosed urological abnormalities (27), the sensitivity of the leucocyte esterase test would be only 49.4%. Higher rates of contaminated urine culture have been described in uncircumcised patients (28), and given that male neonates are not normally circumcised in Spain, the higher rate of unusual flora may indicate contamination of the urethral catheter by contact with the foreskin, which should explain the absence of alterations in the urine dipstick of these infants. This hypothesis could not be proved because there are few patients that had a urine sample collected by a method other than catheterisation, given that suprapubic aspiration is a method barely used in our environment and not routinely recommended by the AAP. This topic could be the subject of further research.

Our study has some limitations. First of all, this is a subanalysis of a sample collected for a prior study. For this reason, the sample was not calculated to obtain significant results and some of them only show a modest trend. Further investigation should be carried out to confirm these data. In addition, clinical outcome was not registered in every patient, so it cannot be evaluated without bias in the study. Nevertheless, no complication was detected in the follow-up of the infants with normal urine dipstick results and a positive urine culture. Second, we did not study diagnostic performance of haematuria or proteinuria. This was decided based on prior studies that referred to the poor accuracy of these tests for the diagnosis of UTI (7,29). Finally, our study only included febrile infants, so it is not possible to extrapolate diagnostic performance of a urine dipstick for the diagnosis of nonfebrile UTI.

CONCLUSION

The leucocyte esterase test showed, at least, the same accuracy in predicting a positive urine culture in young febrile infants as the accuracy previously reported for older children. It also showed important gender differences.

ACKNOWLEDGEMENTS

Members of the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSeUP-SPERG Network are E. Catediano (Cruces University Hospital. Barakaldo, Spain), A. González (Basurto University Hospital. Bilbao, Spain), A. Fabregas (Vall d'Hebrón University Hospital. Barcelona, Spain), I. Durán (Carlos Haya University Hospital. Málaga, Spain), S. Moya (Parc Taulí Health Corporation. Sabadell, Spain), ML. Herreros (Infanta Sofía Hospital. Madrid, Spain), J. Rodriguez (Virgen de la Arrixaca University Hospital. Murcia, Spain), D. Montes (Fuenlabrada University Hospital. Madrid, Spain), F. Uribarri (San Rafael Hospital. Madrid, Spain), F. de la Zerda (Hospital de Nens. Barcelona, Spain),

E. Garcia (Cabueñas Hospital. Gijón, Spain), E. Crespo (Virgen de la Salud University Hospital. Toledo, Spain), M. Plana (Arnau de Vilanova Hospital. Lleida, Spain), L. Moreno (Virgen de las Nieves University Hospital. Granada, Spain), A. Rivas (Gregorio Marañón University Hospital. Madrid, Spain), M. de la Torre (Niño Jesús University Hospital. Madrid, Spain), I. Manrique (Pediatric Institute of Valencia & Quirón Hospital. Valencia, Spain), A. Rodriguez (Alto Deba Hospital. Arrasate, Spain).

References

1. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS ONE* 2010; 5: e12448.
2. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): 964–8.
3. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics* 2010; 126: 1074–83.
4. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* 2010; 99: 581–4.
5. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 31–5.
6. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128: 595–610.
7. Ramlakhan SL, Burke DP, Goldman RS. Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *Eur J Emerg Med* 2011; 18: 221–4.
8. Downing H, Thomas-Jones E, Gal M, Waldron C-A, Sterne J, Hollingworth W, et al. The diagnosis of urinary tract infections in young children (DUTY): protocol for a diagnostic and prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of UTI in children presenting to primary care with an acute illness. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 1–11.
9. Perkins J, Perkins K, Vilke GM, Almazroua FY. Is culture-positive urinary tract infection in febrile children accurately identified by urine dipstick or microanalysis? *J Emerg Med* 2012; 45: 1155–9.
10. 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; 21: 1–11.
11. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005; 5: 4.
12. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 240–50.
13. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSeUP-SPERG Network. Febrile young infants with altered

- urinalysis at low risk for invasive bacterial infection. A Spanish Pediatric Emergency Research Network's Study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; ????: ???-???. Jul 17 [Epub ahead of print].
14. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child* 2009; 94: 501-5.
 15. Newman DH, Shreves AE, Runde DP. Pediatric urinary tract infection: does the evidence support aggressively pursuing the diagnosis? *Ann Emerg Med* 2013; 61: 559-65.
 16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (for the National Institute for Health and Clinical Excellence). *Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long term management of urinary tract infections in children*. London: RCOG Press; 2007. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG54> (accessed on June 1st, 2014).
 17. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104: e54-4.
 18. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregsteint JS, Levine D, Novick MK, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants <or= 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 12-4.
 19. Kazi BA, Buffone GJ, Revell PA, Chandramohan L, Dowlin MD, Cruz AT. Performance characteristics of urinalyses for the diagnosis of pediatric urinary tract infection. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1405-7.
 20. Gomez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 43-7.
 21. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004; 114: e249-54.
 22. Leroy S, Gervais A. Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection. *Arch Pediatr* 2013; 20: 54-62.
 23. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr* 2009; 155: 875-81.
 24. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 393-9.
 25. Domenech JM. *Fundamentos de Diseño y Estadística*, 14ª ed. Barcelona: Signo, 2013.
 26. Dubrovsky AS, Foster BJ, Jednak R, Mok E, McGillivray D. Visibility of the urethral meatus and risk of urinary tract infections in uncircumcised boys. *CMAJ* 2012; 184: E796-803.
 27. Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 1133-49.
 28. Wingarter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 1-4.
 29. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 4: 4.

4.4 DESCRIBIR LA IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE ORINA EN EL MANEJO DE LOS LACTANTES FEBRILES CON UROCULTIVO POSITIVO.

ESTUDIO 4

Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSEUP-SPERG) study

Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, Gomez B, Mintegi S, on behalf for the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network.

Pediatr Emerg Care. In press.

Factor de impacto: 0.923

PCARE Decision

7 mensajes

Pediatric Emergency Care <em@editorialmanager.com>
Responder a: Pediatric Emergency Care <zellaludwig@hotmail.com>
Para: ROBERTO VELASCO <robertovelascozuniga@gmail.com>

10 de noviembre de 2014, 20:24

CC: pcare2001@yahoo.com

Nov 10 2014 02:24:27:170PM

RE: PCARE-D-14-00470R1, entitled "Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSEUP-SPERG) study"

Dear DR VELASCO,

I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in Pediatric Emergency Care. Your manuscript will be published in a future issue of the journal and you will receive proofs via email once it has been assigned to a specific issue. Please make sure the copyright forms are completed by EACH author and are submitted electronically.

OPEN ACCESS

If you indicated in the revision stage that you would like your submission, if accepted, to be made open access, please go directly to step 2. If you have not yet indicated that you would like your accepted article to be open access, please follow the steps below to complete the process:

1. Notify the journal office via email that you would like this article to be available open access. Please send your Email to pcare2001@yahoo.com and zellaludwig@hotmail.com. Please include your article title and manuscript number.
2. A License to Publish (LTP) form must be completed for your submission to be made available open access. Please download the form from <http://links.lww.com/LWW-ES/A49>, sign it, and Email the completed form to the journal office.
3. **Within 48 hours of receiving this e-mail:** Go to <http://wolterskluwer.qconnect.com> to pay for open access. You will be asked for the following information. Please enter exactly as shown:
 - a. Article Title - Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSEUP-SPERG) study
 - b. Manuscript Number - PCARE-D-14-00470R1

Thank you for submitting your interesting and important work to the journal.

<http://pcare.edmgr.com/>

Your username is:
Your password is:

With Kind Regards,

Dr. Stephen Ludwig
Co-Editor-in-Chief
Pediatric Emergency Care

Background and Objectives

Guidelines from the American Academy of Pediatrics (AAP) define urinary tract infection (UTI) as the growth of >50,000 ufc/ml of a single bacterium in a urine culture with a positive urine dipstick or with a urinalysis associated. Our objective was to evaluate the adequacy of this cut-off point for the diagnosis of UTI in young febrile infants.

Methods

Sub analysis of a prospective multicenter study developed in RISEuP-SPERG Network between Oct'11 and Sep'13.

To carry out the study, it was performed a comparison of analytical and microbiological characteristics of patients less than 90 days old with fever without focus, taking into account the results of urine dipstick and urine culture.

Results

Of a total of 3,333 infants under 90 days old with fever without focus which were included in the study, 538 were classified as UTI in accordance with AAP guidelines. These patients were similar to those who had a positive urine dipstick and a urine culture yielding of 10,000-50,000 ufc/mL, and they were different to those who had a normal urine dipstick and a urine culture >50,000 ufc/mL, being focused on the isolated bacteria and blood biomarkers values. Forty-five invasive bacterial infections were diagnosed (5.9% of the 756 with a urine culture >10,000 ufc/mL). Half of the infants with a normal urine dipstick diagnosed with IBI were younger than 15 days old.

Conclusions:

It might be inadequate to use a threshold of 50,000 cfu/ml to consider a urine culture as positive in young febrile infants given the fact that it should misdiagnose several urinary tract infections.

Key Words: bacteraemia; febrile infants; urinary tract infections; urine dipstick

INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is the most common serious bacterial infection (SBI) in febrile infants less than 90 days of age. Depending on the series, 4–12% of febrile illnesses in patients of this age are UTI.¹⁻³

American Academy of Pediatrics' Guidelines established the diagnosis of UTI on infants older than 2 months old as the combination of a urine culture growing > 50,000 cfu/ml and a positive urinalysis.⁴ This urinalysis may be either a positive urine dipstick result (positive leukoesterase (LE) or nitrituria (NT) test in the urine) or the presence of leukocytes or bacteria in a microscopy exam of the urine sample.⁵⁻⁸

In 2011, a unique center study published by *Mintegi et al.* showed that patients with positive urine culture and positive urine dipstick test occurs more commonly altered blood biomarkers than those with a positive urine culture and a normal urine dipstick. The latter ones (positive urine culture and normal urine dipstick) showed the same inflammatory response as patients without any SBI.⁹

Currently it is not clear how to combine the results of urine dipstick and urine culture to get the best way to diagnose UTI in febrile young infants. If the dipstick is negative and the urine culture has < 10,000 cfu/ml, a UTI is unlikely. If the dipstick is positive and the urine culture has >50,000 cfu/ml, then a UTI is more likely. In this paper we examine the less clear combinations of dipstick and urine culture, specifically 1) urine culture with 10,000 - 50,000 cfu/ml with or without a positive dipstick and 2) Negative dipstick with urine culture >50,000 cfu/ml. This is done by comparing organisms grown, frequency of invasive bacterial infections (IBI), and levels of serum inflammatory markers to see whether infants with these unclear dipstick and urine culture combinations more closely resemble to those with or without UTI.

PATIENTS AND METHODS

Design of the study

This is a sub-analysis of a multicenter observational prospective study. The original objective was to determine the risk of IBI in febrile infants less than 90 days old with positive urinalysis according to their general appearance, age and laboratory tests.¹⁰ Centers participating included 19 hospitals members of the Spanish Paediatric Emergency Research Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies (RISeuP-SPERG). The study included all infants less than 90 days old attended in any participant paediatric emergency departments (PEDs) with fever without focus (FWS) between 10/01/2011 and 09/30/2013. All patients of the study were managed following national guidelines, which recommend to obtain blood and urine culture in every infant less than 90 days old with fever without focus. Also, blood and urine samples were obtained for biomarkers determination (white blood cell count, C reactive protein) and urine dipstick test, respectively. Procalcitonin was not determined in every patient, depending on whether the test was available at that moment in the hospital or not. Examination of urine samples under microscope was not routinely made in the participant hospitals, so this data was not collected. Lumbar puncture was made under physician's criteria. Approval for the study and for data sharing with the coordinating institution and with the centralized data center was granted by the institutional review board at each participating institution. Before including patients in the study, an informed consent was requested to parents or caregivers.

Definitions:

- **Fever without focus:** axillar or rectal temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) registered either at home or at the PED, without catarrhal or other respiratory

signs/symptoms (such as tachypnoea) or a diarrhoeal process in patients who had a normal physical examination.

- **Well Appearing:** defined by a normal Paediatric Assessment Triangle in those centers in which these data are systematically recorded in the paediatric medical records.¹¹ For the other centers, infants were considered to be not well-appearing under criteria of an expert paediatrics physician.
- **Positive urine dipstick:** presence of positive LE and/or NT test in urine dipstick.
- **Positive urine culture:** culture growing > 10,000 cfu/ml of a single organism in a urine culture collected by a sterile method. The cultures are divided in those growing 10,000-50,000 cfu/ml and those growing >50,000 cfu/ml.
- **Invasive Bacterial Infection (IBI):** isolation of a bacterial pathogen in a blood, cerebrospinal fluid culture (CSF) or other sterile locations, as pleural effusion or intraarticular fluid. Isolation of *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans* or *Diphtheroides* in immunocompetent patients without cardiac disease, ventricle-peritoneal shunt, central catheters or another indwelling devices were considered contaminants.
- **Serious Bacterial Infection:** this definition includes, besides all the IBIs, also UTI, and acute gastroenteritis with isolation of pathogenic bacteria in stool.
- **IBI secondary to UTI:** isolation of the same pathogen in blood or CSF culture than in urine culture.

Epidemiologic, clinical and microbiological data of every infant less than 90 days old attended in the participant PED with FWS between 10/01/2011 and 09/30/2013 were collected.

Inclusion criteria:

The study included all infants younger than 90 days old who were seen at the PED presenting with FWS who had C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), urine dipstick, urine and blood culture performed when admitted to the evaluation.

Exclusion criteria:

The study exclude any of the following patients: a) no collection of blood culture, b) no collection of urine culture by urethral catheterization or suprapubic aspiration, c) afebrile patients which arrive at PED and had not measured temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ at home, even if parents or caregivers complaint of fever, and d) parental refusal to participate.

For the purpose of this sub-study, patients with an IBI not secondary to a UTI were also excluded, considering that they could suppose a bias, because they could have elevated blood biomarkers due to their IBI, not to the UTI.

Data collection

A standardized form with the following data was filled for every patient included in the study: demographics (age, sex), highest temperature measured at home and at PED arrival, time between fever was detected and when arrives to PED, appearance of the patient when arrives to the PED, medical history, physical examination, results of the laboratory and microbiological tests and the final diagnosis and destination of the patient. A phone call was made to every patient's parent one month after the inclusion in the study in order to check any unnoticed adverse event. Also, every month each investigator had to send the total number of patients and febrile infants attended in its hospital. Data have been sent to main investigator by using an on-line formulary of Google Drive[®] platform.

Statistical analysis

Normally distributed data were expressed as mean and standard deviation (SD); non-normally distributed data were expressed as median and interquartile range; categorical variables were reported as percentages. Continuous variables within non-normal distribution were transformed to achieve normality. Comparison of normally distributed data was performed by using ANOVA test. Linear regression was made to analyse differences in continuous variables between groups, adjusting by potential confounders as age, appearance and hours of fever. For categorical data, the χ^2 test was used. Parameters displaying $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data were analysed with Stata 12 (Stata Corp, College Station, Texas)

RESULTS

Over the 2 years period of study 1,612,210 patients were admitted in the PED of the participant hospitals, including 4,008 (0.25%) infants less than 90 days old with FWS. After applying the exclusion criteria 3,401 (84.9%) infants were included in the original study. For this sub-analysis, 68 (2.0%) were excluded because they have an IBI not secondary to UTI. Finally 3,333 patients were included for this sub-study. Flow-chart of patients is shown in Figure 1.

Mean age was 46.8 (SD 23.6) days old, being 1,985 (59.7%) patients male. Urine dipstick results were positive in 754 (22.6%) patients: LE test positive 489 (64.9%), NT positive 22 (2.9%), both LE and NT positive 243 (32.2%). Only 64 (1.9%) urine samples were collected by suprapubic aspiration, being the rest collected by urethral catheterization.

Urine culture growth > 50,000 cfu/ml in 648 (19.4%) patients, and between 10,000 – 50,000 cfu/ml in 110 (3.3%). *Escherichia coli* was the most frequently isolated bacteria, growing in 625 (82.4%) of the urine culture, with a higher proportion in those patients with a positive urine dipstick. Bacteria isolated in urine culture of patients with and without a positive urine dipstick are shown in table 1.

In table 2 are shown blood levels of biomarkers and percentage of either urine culture positive to *E. coli* and IBI on each group of patients depending on the result of the urine dipstick test and the number of colony form units isolated in the urine culture. Most of the patients with IBI are included in the group with positive urine dipstick and urine culture growing > 50,000 cfu/ml. Characteristics of patients with negative UD who developed an IBI are described in table 3. Box-plot showing distribution of values of CRP and procalcitonin (PCT) of each group of patients are shown in figures 2 and 3.

Values of these variables were transformed to achieve normal distribution. After adjusting by age, appearance and hours of fever, patients with positive urine dipstick and urine culture with $> 10,000$ cfu/ml had significant higher values than the other ones.

DISCUSSION

Although American Academy of Pediatrics' Guidelines for Urinary Tract Infections in patients more than 2 months old only consider a urine culture as positive when growing > 50,000 cfu/ml,⁴ several authors had proposed a more conservative threshold of 10,000 cfu/ml to consider a urine culture positive due to risk of misdiagnosing real UTIs.^{8-9,12-13} Our study suggests that this threshold should not be extrapolated to younger patients. In fact, young febrile infants with a urine culture with a growth of 10,000-50,000 cfu/ml with associated altered urine dipstick have to be firmly considered to have a UTI. These patients did not show significant differences compare to those with a growth of >50,000 cfu/ml with associated altered urine dipstick related with the isolated bacteria and alterations of the biomarkers. Also, this study supports strongly to consider the value of altered urine dipstick in the final diagnosis of UTI in this population. On the other hand, febrile infants with a positive urine culture without an altered urine dipstick may represent, in a significant number of cases, asymptomatic bacteraemia.

Spanish guidelines only take into consideration the number of colonies isolated in a urine culture to diagnose a UTI, regardless the result of the urinalysis.¹⁴ However, *Mintegi et al.* published a study in 2011 showing that patients with a positive urine culture and an altered urinalysis presented higher level of blood biomarkers than those who have a positive urine culture and a normal urinalysis. The latest ones had the same inflammatory response as patients without any SBI.⁹ But nevertheless this study was unicenter with a limited number of patients included.

We have analysed a large sample derived from a prospective multicenter study to create a predictive model of patients with suspected UTIs with low risk to develop IBIs.¹⁰ The sample has been divided in six groups, based on the results of the urine dipstick (positive or negative) and the number of colonies growing in the urine culture. It has

been observed that the proportion of urine bacterial culture grown different from *E. coli* is greater in patients with a normal urine dipstick test. Although these bacteria may cause UTI mainly in patients with urogenital abnormalities,¹⁵ some of these positive urine culture might mean colonization of the urinary tract or contamination of the catheter.¹⁶ Besides, our results show a higher inflammatory response in patients with a positive urine dipstick test, and also show that patients with a positive urine culture and normal urine dipstick show the same CRP and PCT blood values than patients with no SBI confirmed by culture. These data are consistent with the data presented by *Mintegi et al*,⁹ and suggest that patients with normal urine dipstick and positive urine culture might be asymptomatic bacteriuria, and the source of the fever could be a viral infection.

In our environment there is still a wide variability in the management of patients with normal urine dipstick and positive urine culture, but there is a majority of physicians who tend to avoid treating patients with antibiotics if, by the time that the result of the urine culture is obtained, the patient is afebrile and well-appeared. Unfortunately, our study's results do not allow us to make any recommendation about it, so future research should be made on this topic.

However, is remarkable the fact that there are six IBIs secondary to UTI in patients with normal urine dipstick test und urine culture with >10,000 cfu/ml. Three of them are less than 15 days old, this suggest that youngest patients should be treated more aggressively regardless their results of ancillary tests, as suggested by other investigators.^{12,17} The other three patients showed elevated values of PCT and CRP, suggesting that blood biomarkers might be a useful tool to determine whether a positive urine culture in a patient with normal urine dipstick could be a real UTI or not.¹⁸

It should be understood that the presence of these six patients, apparently in contradiction with the data showed above, is due to the fact that patients with negative urine dipstick and urine culture growing > 10,000 cfu/ml are not a homogeneous group. Probably, to define whether a patient with a positive urine culture has a UTI or not, it should be used blood biomarkers instead of only urinalysis. In fact, although there was a 3.8% of patients in the group with IBI and normal urine dipstick versus the 6.5% in the altered urine dipstick group, only patients older than 15 days old with normal blood biomarkers levels (CRP<20 mg/L and PCT<0.5 ng/ml) were analysed, and there was not any IBI which suggests that a proportion of these patients might be febrile infants asymptomatic bacteriuria instead of real urinary tract infection.

Our study has some limitations. First of all, some of the groups have few patients. Nevertheless, multivariate analysis showed significant differences between groups in CRP and PCT values. Secondly, patients excluded because they have an IBI not secondary to UTI had significant differences with remain patients. These patients presented a bacteraemia and/or meningitis caused by different germs than the UTI, their CRP and PCT values might be elevated and it would have supposed a bias, so the investigators preferred to assume the limitation. Thirdly, scintigraphy is not routinely performed on all patients, so it is not possible to determine which patients were real UTIs.¹⁹ However, it has been proved that higher values of blood biomarkers, mainly PCT, are associated with renal parenchyma involvement.^{18,20-23}

Considering the results of our study, we propose that thresholds given by American Academy of Paediatrics' Guidelines for patients older than 2 months old should not be used for younger infants. Instead, young febrile infants with a urine culture growing more than 10,000 cfu/ml of a single pathogen with an altered urine dipstick should be considered as a UTI. Furthermore, febrile infants older than 15 days old, with a urine

culture with > 10,000 cfu/ml, negative urinalysis and normal blood CRP and PCT values might be managed individually, maybe with a conservative approach, as many of them may have an asymptomatic bacteriuria, although future research should be made on this point to confirm this hypothesis.

ACKNOWLEDGEMENTS

Members of the Group for the Study of Febrile Infant of the RISEuP-SPERG Network are:

Catediano E¹, González A², Fabregas A³, Durán I⁴, Moya S⁵, Herreros ML⁶, Rodríguez J⁷, Montes D⁸, Uribarri F⁹, de la Zerda F¹⁰, García E¹¹, Crespo E¹², Plana M¹³, Moreno L¹⁴, Rivas A¹⁵, de la Torre M¹⁶, Manrique I¹⁷, Rodríguez A¹⁸.

1. Cruces University Hospital (Barakaldo, Spain)
2. Basurto University Hospital (Bilbao, Spain)
3. Vall d'Hebrón University Hospital (Barcelona, Spain)
4. Carlos Haya University Hospital (Málaga, Spain)
5. Parc Tauli Health Corporation (Sabadell, Spain)
6. Infanta Sofía hospital (Madrid, Spain)
7. Virgen de la Arrixaca University Hospital (Murcia, Spain)
8. Fuenlabrada University Hospital (Madrid, Spain)
9. San Rafael Hospital (Madrid, Spain)
10. Hospital de Nens (Barcelona, Spain)
11. Cabueñes Hospital (Gijón, Spain)
12. Virgen de la Salud University Hospital (Toledo, Spain)
13. Arnau de Vilanova Hospital (Lleida, Spain)
14. Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain)
15. Gregorio Marañón University Hospital (Madrid, Spain)
16. Niño Jesús University Hospital (Madrid, Spain)
17. Pediatric Institute of Valencia & Quirón Hospital (Valencia, Spain)
18. Alto Deba Hospital (Arrasate, Spain)

Abbreviations: CFU - colony form units; CRP – C-Reactive protein; CSF – cerebrospinal fluid; FWS - Fever Without Source; IBI – Invasive Bacterial Infection; LE – leukoesterase; NT – nitrituria; PCT – procalcitonin; PED - Pediatric Emergency Department; SBI – Serious Bacterial Infection; UTI - Urinary Tract Infection

REFERENCES

1. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS ONE*. 2010;5:e12448.
2. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111:964–968
3. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al. Febrile Infants With Urinary Tract Infections at Very Low Risk for Adverse Events and Bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126:1074–1083.
4. Subcommittee on Urinary Tract Infection, 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;128:595-610.
5. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. 2007:1–30. *BMC Pediatr*. 2007;25;335:395-397
6. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:60–65
7. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5:4.
8. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for Urinary Tract Infection in Infants in the Emergency Department: Which Test Is Best? *Pediatrics*. 1998;101:e1–e1.
9. Mintegi S, Gomez B, Urra E, et al. Use of Urine Dipstick Evaluating Young Infants With Fever Without a Source and Positive Urine Culture. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30:1103–1105.
10. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S and the Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Febrile Young Infants With Altered Urinalysis At Low Risk For Invasive Bacterial Infection. A Spanish Pediatric Emergency Research Network’s Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014 Jul 17. [Epub ahead of print].
11. Dieckmann RA, Brownstein D. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatric emergency care*. 2010 Apr;26:312-315.
12. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, Barron J, Pinedo M, Barcena N, et al. Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31:455-458.
13. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *American Family Physician*. 2005;72:2483–2488
14. Rodrigo C, Mendez M, Azuara M. Urinary tract infection. Diagnostic and therapeutic protocols. *Pediatric Infectious Diseases*. AEP. Available at: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/itu.pdf>. Last consult: June, 1st, 2014
15. Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children. *Pediatric Clinics of North America*. 1985;32:1133–1149.

16. Wingerter S, Bachur R. Risk Factors for Contamination of Catheterized Urine Specimens in Febrile Children. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27:1–4.
17. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emergency Medicine Journal*. 2013;Jul 14 [Epub ahead of print]
18. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114:e249–254
19. Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, et al. The importance of ⁹⁹Tcm-DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun*. 1998;19:703–710
20. Leroy S, Gervais A. La procalcitonine : un marqueur utile pour l'enfant présentant une infection urinaire. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20:54–62.
21. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum Procalcitonin for Prediction of Renal Parenchymal Involvement in Children with Urinary Tract Infections: A Meta-analysis of Prospective Clinical Studies. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155:875–881.e1.
22. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1199–1204.
23. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:393–399.

Figure 1. Study flow chart

Figure 2. Values of C-reactive protein in each group.

Figure 3. Values of procalcitonin in each group (n=2755).

Table 1

Table 1. Bacteria isolated in the urine cultures in young febrile infants with a growth $\geq 50,000$ cfu/mL in the urine culture with and without altered urine dipstick.

	UD – (n=154)	UD + (n=605)
<i>E. coli</i>	85 (55.2)	540 (89.3)
<i>K. pneumoniae</i>	18 (11.7)	27 (4.5)
<i>E. faecalis</i>	26 (16.9)	8 (1.3)
<i>E. cloacae</i>	4 (2.6)	6 (1.0)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (0.7)	5 (0.8)
<i>K. oxytoca</i>	9 (5.8)	3 (0.5)
Other[‡]	11 (7.1)	16 (2.6)

[‡]: Other bacteria are *C. freundii*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *S. agalactiae*, *E. asburiae*, *S. marcescens*, *M. morgani*

Table 2

Table 2. Microbiological characteristics of patients depending on the result of urine dipstick and urine culture.

Urine dipstick	Negative (n=2,582)			Positive (n=751)		
	<10,000 (n=2,426)	10,000 – 50,000 (n=52)	> 50,000 (n=104)	<10,000 (n=151)	10,000 – 50,000 (n=62)	> 50,000 (n=538)
Urine culture (<i>cfu/mL</i>)						
<i>E. coli</i> (%)	-	26 (50)	58 (55.8)	-	51 (82.3)	484 (90)
Median CRP (IQR) (mg/L)	5.6 (2.3–12)	6.35 (2–19.2)	6.65 (4.6–24.6)	7.4 (3–24)	33.8 (11–64)	37 (14–75.3)
Median PCT (IQR) (ng/ml)	0.12 (0.1–0.2)	0.1 (0.08–0.2)	0.14 (0.09–0.3)	0.11 (0.09–0.38)	0.5 (0.16–1.2)	0.41 (0.17–1.7)
IBI secondary to UTI (%)	-	3 (5.8)	3 (2.9)	-	1 (1.6)	38 (7.1)

CRP: C reactive protein; IBI: invasive bacterial infection; PCT: procalcitonin; UTI: urinary tract infection

Table 3

Table 3. Characteristics of patients who developed a invasive bacterial infection on patients with normal urine dipstick and urine culture with > 10000 cfu/ml.

Patient	Age (days)	Sex	W-A	Hours of fever	CRP (mg/L)	PCT (ng/ml)	UC (cfu/ml x 10³)	Bacteria (blood and urine culture)
1	6	Male	Yes	1	44	0.76	10-50	<i>E. coli</i>
2	11	Male	Yes	2	2	0.2	10-50	<i>E. coli</i>
3	34	Female	No	0.5	28	2	10-50	<i>S. agalactiae</i>
4	44	Male	Yes	12	27	0.13	>50	<i>E. coli</i>
5	67	Male	Yes	5	7	0.57	>50	<i>K. pneumoniae</i>
6	8	Male	Yes	2	48	-	>50	<i>E. faecalis</i>

W-A : well appearance; *CRP*: C-reactive protein; *PCT*: procalcitonin; *UC*: urine culture

Figure 1

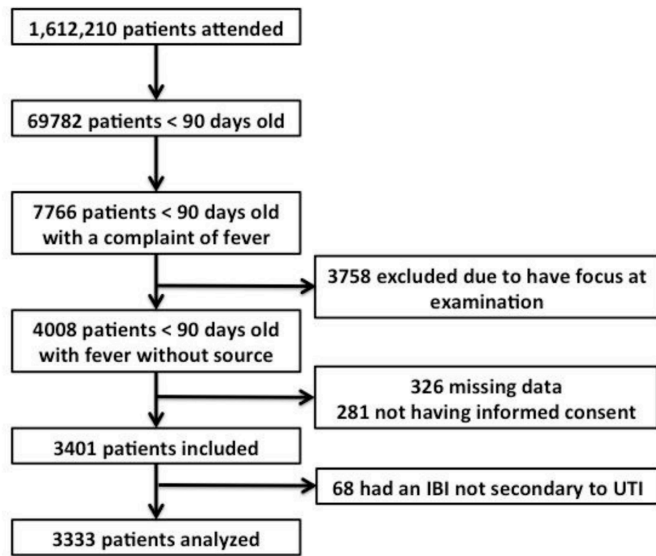
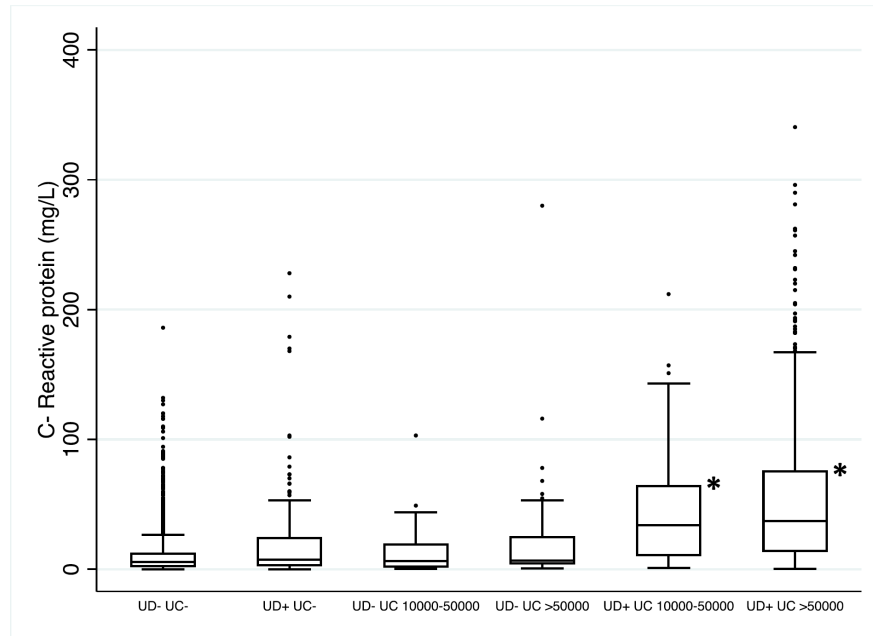
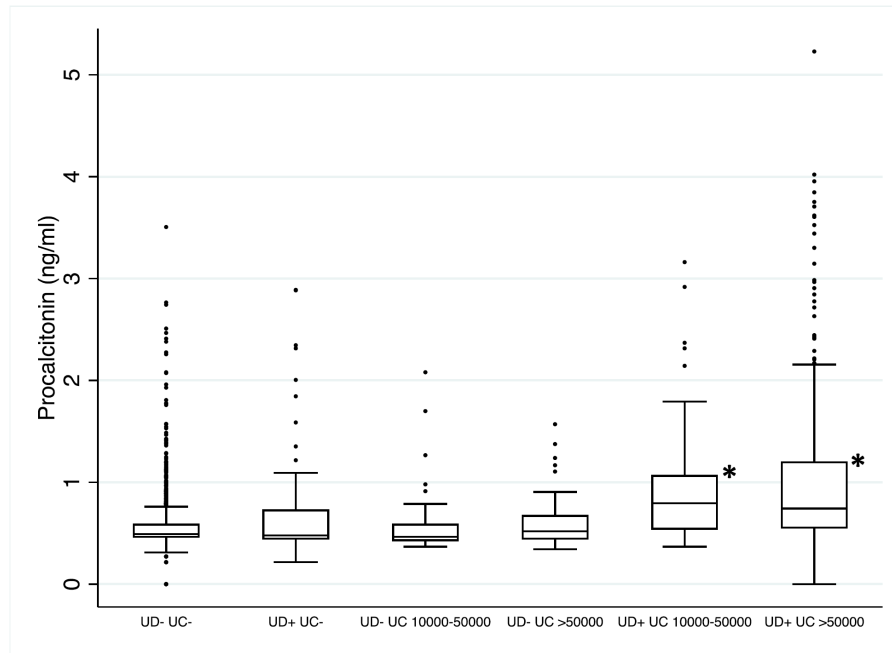


Figure 2



UC: urine culture; UD: urine dipstick
*: $p < 0.001$ (after multivariate analysis)

Figure 3



UC: urine culture; UD: urine dipstick

*: $p < 0.001$ (after multivariate analysis)

5. DISCUSION

Con objeto de facilitar al máximo la comprensión del lector, se estructurará la discusión de este trabajo de investigación en cinco partes. Las cuatro primeras serán las discusiones de cada uno de los artículos en el incluidos, siendo la quinta una suerte de “discusión general”, una reflexión final acerca de las implicaciones de la investigación llevada a cabo.

ESTUDIO 1

PREDICTIVE FACTORS OF LOW RISK FOR BACTEREMIA IN INFANTS WITH URINARY TRACT INFECTION

En las Guías Clínicas de manejo de las infecciones del tracto urinario (UTI) se recomienda la antibioterapia parenteral en los lactantes menores de tres meses de edad, debido a la dificultad existente en diferenciar entre pielonefritis e ITU bajas¹⁶⁷. También se recomienda el tratamiento hospitalario de estos pacientes por la posibilidad de complicaciones, principalmente bacteriemia, y menos frecuentemente, meningitis¹⁶⁷. Sin embargo, varios trabajos han demostrado que, si bien la probabilidad de bacteriemia secundaria a ITU en los lactantes menores de 30 días de vida (ddv) es del 21%, ésta cae al 13% entre los 31 y 60 ddv, y al 4% entre los 61 y los 90 ddv, siendo esta última similar a la que presentan lactantes mayores de esta edad^{114,168}. Schnadower *et al* describen un bajo riesgo de complicaciones secundarias a ITU en pacientes con exploración física normal y sin antecedentes patológicos, como prematuridad, ingresos previos, malformaciones urológicas previamente diagnosticadas o enfermedades sistémicas)¹²⁶. Al aplicar a nuestra muestra el modelo predictivo descrito por estos autores, encontramos una proporción de bacteriemias en el grupo sin factores de riesgo del 5,9%.

En la práctica clínica, al valorar un paciente menor de tres meses de edad con ITU se tienen en cuenta las pruebas de laboratorio. Se decidió no considerar la leucocitosis como un factor de riesgo, ya que se ha demostrado previamente que ésta no se asocia a un mayor riesgo de bacteriemia¹¹⁴. Sin embargo, la Proteína C reactiva (PCR) sí que ha demostrado presentar niveles sanguíneos superiores en los pacientes con ITU que presentan complicaciones¹⁶⁸. Analizamos, por tanto, la PCR sanguínea en los pacientes de nuestra muestra, comprobando que ésta es significativamente más alta en los pacientes con complicaciones previas. Se determinó un punto de corte de 40 mg/L basándonos en el estudio de Gómez *et al*, en el que se mostraba una probabilidad de bacteriemia inferior al 5% en los pacientes con ITU que presentaban niveles sanguíneos inferiores a 49 mg/L³³.

Tras aplicar los factores de riesgo, el grupo que presentaba uno o más factores de riesgo mostró una proporción de complicaciones del 12,3%, frente al 1,7% que presentaban el grupo sin ninguno, de lo que resulta un valor predictivo para negativos del 98% para complicaciones asociadas a la ITU, con una razón de verosimilitud negativa de 0,189.

Uno de los problemas con nuestro modelo es que la PCR presenta una respuesta moderada en las primeras 6 horas de fiebre. Algunos autores recomiendan observación del paciente hasta que se cumplan 24 horas del inicio de la fiebre³³.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, es un estudio retrospectivo, con un tamaño muestral pequeño. Creemos, por tanto, necesario desarrollar un estudio prospectivo a mayor escala para confirmar nuestros resultados. Otra limitación del estudio es que los autores no pudieron determinar las horas de evolución de la fiebre cuando se extrajo la analítica sanguínea. Sin embargo, puesto que todas las determinaciones de PCR fueron hechas en el Servicio de Urgencias, y dada la habitual premura con la que estos pacientes suelen acudir a Urgencias, sería de esperar que todas las determinaciones fueron hechas en las primeras 48 horas, y que la gran mayoría lo fueran en las primeras 24 horas.

Con este estudio se pretendía adaptar el trabajo de Schnadower a la población de nuestro entorno, salvando el hecho de que se utilizaran pruebas de laboratorio de escasa disponibilidad en nuestro medio. No obstante, pese a que los resultados fueron prometedores, las importantes limitaciones hacían imprescindible plantear un estudio a mayor escala, libre de los fallos presentes en éste. Con este objetivo se desarrolló el segundo de nuestros estudios.

ESTUDIO 2

FEBRILE YOUNG INFANTS WITH ALTERED URINALYSIS AT LOW RISK FOR INVASIVE BACTERIAL INFECTION. A SPANISH PEDIATRIC EMERGENCY RESEARCH NETWORK'S STUDY

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección bacteriana potencialmente grave más frecuente en los lactantes^{127,128}. Las Guías Clínicas españolas recomiendan el tratamiento hospitalario en los lactantes menores de 90 días de vida, mientras que la Guía de la Academia Americana de Pediatría baja este punto de corte a los 60 días de vida^{71,167}. Una de las principales razones para estas recomendaciones es el mayor riesgo que presentan estos pacientes de desarrollar una bacteriemia o una meningitis secundarias a la ITU^{22,32,34,71,169}.

Sin embargo, no todos los lactantes presentan el mismo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva (IBI)^{11,19,20,27}. Por este motivo se han propuesto diversas estrategias de manejo, que comparten el objetivo de seleccionar entre los lactantes febriles menores de 90 días de vida aquellos con bajo riesgo de complicaciones, en los que se pueda optar por un tratamiento extrahospitalario^{14,16}.

Esta misma estrategia se ha seguido con los lactantes febriles con ITU, con muy buenos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo para las complicaciones (éxitus, meningitis, sepsis, necesidad de cirugía o de ventilación mecánica, etc), pero con una proporción de falsos negativos del 23% cuando trataba de predecir bacteriemia¹²⁶. Por este motivo se desarrolló otro modelo predictivo, que incluía la PCR, mejorando su precisión diagnóstica para bacteriemia, pero aún con cerca del 10% de pacientes con IBI que no eran detectados por el modelo³¹.

Recientes estudios han demostrado el alto valor de la procalcitonina (PCT) en el diagnóstico de IBI en los lactantes febriles, por lo que parece imprescindible incluirla en cualquier modelo predictivo^{20,170,171}.

Además, se ha demostrado que la leucocituria es un factor de riesgo de desarrollo de IBI³³. Por este motivo, nuestro modelo incluye pacientes con tira

de orina alterada, no sólo con ITU confirmada por cultivo de orina, lo que supone la principal diferencia con otros modelos publicados con anterioridad^{31,126}. Cuando un lactante febril es atendido en Urgencias, el facultativo sólo está capacitado para elaborar un diagnóstico de sospecha de ITU, por lo que el objetivo de nuestro modelo es ayudar al médico a decidir qué pacientes pueden ser dados de alta de manera segura.

Se incluyeron en el modelo todas las variables que mostraron significación estadística como predictores de IBI tras el análisis multivariante. Mintegi *et al* demostraron el valor diagnóstico de un modelo de abordaje secuencial en el manejo del lactante febril para identificar pacientes con bajo riesgo de desarrollar una IBI, por lo que nuestro modelo se estructuró de manera similar¹⁶. Siguiendo el modelo del “step-by-step”, los pacientes con una apariencia alterada o que tenían menos de 21 días de vida se excluían del grupo de bajo riesgo, recomendándose en ellos el tratamiento hospitalario²¹. En el resto de pacientes, la proporción de IBI era aún superior al 4%. En este punto los biomarcadores muestran la mayor utilidad, permitiendo seleccionar que pacientes tienen menor probabilidad de desarrollar una IBI. Aunque la PCT ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico que la PCR para diagnosticar una IBI en numerosos estudios, un número sustancial de pacientes se infradiagnosticarían si tan sólo aquella fuese utilizada, por lo que ambas fueron incluidas en el modelo predictivo^{16,20,22,32,110}.

Podría ser posible escoger puntos de corte mayores para los niveles en sangre de los biomarcadores, como ha sido publicados en estudios recientes, pero nuestro modelo fue diseñado intentando conseguir las máximas sensibilidad y valor predictivo negativo, en busca del manejo más seguro. Por ello, se escogieron límites de 0,5 ng/ml para la PCT y de 20 mg/L para la PCR, basándonos en estudios previos y en análisis estadísticos¹⁶. Sin embargo, pese a la elección de puntos de corte tan conservadores, una cuarta parte de los pacientes fueron incluidos en el grupo de bajo riesgo, considerándose aptos para tratamiento extrahospitalario.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Primero de todo, la apariencia del paciente es un factor muy importante en el modelo. Por esta

razón, la precisión diagnóstica del modelo podría no ser extrapolable a otros entornos en los que los pacientes sean valorados por personal con menor experiencia. Dado que en el estudio se usó el Triángulo de Evaluación Pediátrica, sería recomendable un buen conocimiento de esta herramienta antes de usar este modelo predictivo. Segundo, los valores de PCT no se determinaron en todos los pacientes. Sin embargo, la principal razón para que no se determinara este parámetro fue que algunos hospitales no tenían esta técnica disponible en todos los turnos, por lo que se consideró este dato como *perdido completamente al azar*, y en el análisis multivariante se analizaron tan sólo los pacientes que tenían valores de PCT determinados, por lo que no creemos que este hecho haya producido ningún sesgo en el estudio. Además, podemos comprobar que no hay diferencias significativas entre los pacientes incluidos en el análisis multivariante y los que no, y que el modelo detectaría a casi todos los pacientes que desarrollaron una IBI en los que no se determinó el valor de PCT por los otros factores de riesgo. El único paciente que escaparía al modelo si la PCT no fuese incluida sería una niña de 24 días de vida, con buen aspecto a su llegada a urgencias, que consultó por fiebre de 2 horas de evolución y que presentaba un valor sanguíneo de PCR de 2 mg/L, en la que creció un *Staphilococcus aureus* en el hemocultivo. Es, precisamente, en los pacientes con fiebre de menor tiempo de evolución en los que la PCT ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico que la PCR²⁰. Sin embargo, puesto que sólo 39 pacientes con IBI fueron finalmente incluidos en el modelo, y en éste se analizaron 5 variables, los resultados pueden haber sido sobreestimados, con un error tipo II aumentado, por lo que los resultados del modelo deberían comprobarse en otra población diferente antes de aplicar el mismo en la práctica real.

Este segundo estudio es sin duda el más importante de los cuatro. Sus conclusiones, aunque aún deben ser validadas, suponen un importante cambio en el manejo de una patología frecuente. A partir de la muestra de pacientes reclutada para este estudio se desarrollaron otros dos que intentaban dar respuesta, o más bien, avanzar en el conocimiento de algunos aspectos del diagnóstico de las infecciones de orina en los lactantes febriles. El primero de ellos es el tercer estudio de este trabajo, que intenta determinar el valor real que la tira de orina tiene para predecir la presencia de un cultivo de orina positivo en estos pacientes.

ESTUDIO 3

USING A URINE DIPSTICK TO IDENTIFY A POSITIVE URINE CULTURE IN YOUNG FEBRILE INFANTS IS AS EFFECTIVE AS IN OLDER PATIENTS.

No tenemos conocimiento de ningún estudio previo que haya analizado el valor de la tira de orina para diagnosticar un cultivo de orina positivo usando el punto de 50.000 ufc/ml propuesto por la Academia Americana de Pediatría (AAP). Según nuestros resultados, la tira de orina puede ser considerada un test de despistaje de infección del tracto urinario (ITU) adecuado en lactantes febriles menores de tres meses de edad, de igual manera a lo demostrado en pacientes mayores.

La ITU es la infección bacteriana potencialmente grave en lactantes febriles menores de 90 días de vida¹²⁶⁻¹²⁸. Además, el riesgo de infecciones bacterianas invasivas secundarias a ITU, especialmente la bacteriemia, es mayor en estos pacientes^{22,169,172}. El patrón oro para el diagnóstico de ITU es el crecimiento de un germen patógeno aislado en un cultivo de orina⁷¹. Sin embargo, el resultado de un cultivo de orina tarda en torno a 48 horas, por lo que el facultativo de Urgencias necesita de otra herramienta para establecer un diagnóstico de sospecha de ITU. Algunas guías de manejo recomiendan el análisis de orina al microscopio, o la tinción de Gram de la muestra de orina⁸⁰. Sin embargo, para la realización de ambas técnicas es necesaria la presencia de un analista en el hospital, lo que encarece el diagnóstico y aumenta el tiempo de estancia en urgencias. Por este motivo, la mayoría de médicos en Urgencias utilizan la tira de orina como método de despistaje de ITU^{71,85,173}. Este método detecta la presencia de leucoesterasa en la orina, una enzima liberada por los leucocitos y asociada con la reacción inflamatoria secundaria a la ITU, y la presencia de nitritos, producto de la transformación de los nitratos de la dieta por las bacterias. Varios estudios han evaluado el valor de la tira de orina para el diagnóstico de ITU, pero la gran mayoría incluyen muy pocos o ningún paciente menor de 60 días de vida^{71,174}. El único estudio que hemos sido capaces de encontrar que analizaba el valor diagnóstico de la tira de orina e pacientes menores de 60 días de vida usaba un punto de corte de 10.000

ufc/ml para considerar positivo un cultivo de orina. Dado que la AAP aceptan el punto de corte de 50.000 ufc/ml, los valores dados por ese estudio son de escasa utilidad^{71,90}. Es controvertido establecer un punto de corte para considerar un cultivo de orina positivo, pero para nuestro estudio decidimos usar el dado por la AAP⁷¹.

Tradicionalmente se ha considerado que el valor diagnóstico de la tira de orina era menor en lactantes febriles pequeños que en niños más mayores^{85,86}. En nuestro estudio hemos encontrado unos valores de sensibilidad y especificidad del 82,1% y 92,4%, respectivamente, para la leucoesterasa. Esta sensibilidad es similar a la publicada en niños más mayores, siendo la especificidad incluso mayor^{71,91}. Los nitritos sí que presentaron una sensibilidad menor que las publicadas en pacientes mayores, con similar especificidad, pero dado que muy pocos pacientes muestran un test de nitritos positivo, no parece afectar en demasía al valor diagnóstico global de la tira de orina. Las razones de verosimilitud positiva y negativas para una tira de orina positiva (test de la leucoesterasa y/o test de nitritos positivos) en nuestra muestra fueron de 10,4 y 0,18, respectivamente, sin diferencias significativas respecto de las publicadas por Mori *et al.* en pacientes menores de 1 año de edad, y con similar razón de verosimilitud negativa que la publicada en pacientes mayores de 1 año de edad⁸⁵. Teniendo en cuenta que la bacteriemia es más frecuente en los lactantes pequeños, y que la leucocituria ha demostrado ser un factor de riesgo de desarrollar bacteriemia, incluso en pacientes con cultivo de orina negativo, una tira de orina positiva parece ser al menos tan útil en este grupo de pacientes pequeños como en los más mayores³³. Así, el médico de Urgencias debería iniciar antibióticos en cualquier lactante febril menor de 90 días de vida con test de leucoesterasa o de nitritos positivo. No hacerlo así no parece una estrategia aceptable, aunque alrededor de 3 de cada 10 pacientes pueden ser un falso positivo. Para reducir la proporción de falsos positivos, podría valorarse el uso de biomarcadores sanguíneos (proteína C reactiva y procalcitonina) en la evaluación de estos lactantes, aunque este aspecto está fuera del objeto de este estudio, y deberían realizarse más estudios al respecto^{94,97,99,175}. No obstante, la principal implicación clínica es que nuestro

estudio confirma que una tira de orina normal permite a un facultativo descartar una ITU en un lactante febril menor de 90 días de vida de manera segura, con una probabilidad de un resultado falso negativo del 4%.

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio previo que analice la precisión diagnóstica de la tira de orina en función del sexo. En nuestra muestra podemos ver que los valores predictivos negativos de la leucoesterasa y los nitritos son mayores en las pacientes de sexo femenino, mientras que los varones tuvieron valores predictivos positivos de leucoesterasa significativamente mayores. Esto es fácilmente explicable por la mayor prevalencia de ITU en los varones (23,3% vs 12,8%). Sin embargo, vemos también una mayor sensibilidad en ambos test en las pacientes de sexo femenino, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Además, la razón de verosimilitud positiva de la leucoesterasa es mayor en los varones. Dado que ni la sensibilidad ni la especificidad, ni por tanto la razón de verosimilitud (cociente de sensibilidad y especificidad) se ven influidas por la prevalencia, esto podría significar que el valor diagnóstico de las tiras de orina es diferente dependiendo del sexo del paciente¹⁷⁶. Aunque es difícil encontrar una explicación a este hecho, en nuestra muestra hemos observado que el porcentaje de cultivos de orina en los que crecían gérmenes patógenos de ITU poco habituales, diferentes de la *Escherichia coli*, era mayor en los varones. Estos gérmenes menos habituales se ven con mayor frecuencia no sólo en pacientes con malformaciones genitourinarias, sino también en pacientes sin circuncidar¹⁷⁷. Si tan sólo hubiésemos analizado los pacientes en cuyos cultivos de orina crecieron gérmenes diferentes de la *Escherichia coli*, excluyendo aquellos con malformaciones urinarias previamente diagnosticadas, la sensibilidad del test de la leucoesterasa hubiese sido tan sólo del 49,4%⁶¹. Se han descrito porcentajes mayores de cultivos de orina contaminados en pacientes no circuncidados, y dado que los recién nacidos varones no son habitualmente circuncidados en España, la mayor prevalencia de esta flora menos común podría indicar contaminación del catéter al contactar con el prepucio⁷⁶. Ésto explicaría la ausencia de alteraciones en la tira de orina de estos niños. Esta hipótesis no puede ser demostrada debido al escaso número

de pacientes en los que la orina fue recogida mediante un método diferente a la cateterización uretral, ya que la punción suprapúbica es un método usado de manera excepcional en nuestro entorno, y no recomendado de rutina por la AAP. Este aspecto, sin embargo, debe ser confirmado con otros estudios.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Primeramente, es un subanálisis de una muestra recogida para otro estudio. Por ello, el tamaño muestral no fue calculado para obtener resultados estadísticamente significativos, y muchos de ellos sólo muestran moderada tendencia. Se debe llevar a cabo investigación más profunda para confirmar estos resultados. Además, no se registró la evolución en todos los pacientes, por lo que no puede ser evaluada sin introducir un sesgo en el estudio. No obstante, no se detectó ninguna complicación en aquellos pacientes en los que sí se recogió este dato y que tuvieron tira de orina normal y cultivo de orina positivo. Segundo, no se estudió el valor diagnóstico de la proteinuria ni de la hematuria, dado que ambos test han demostrado previamente un escaso valor diagnóstico para ITU^{86,178}. Finalmente, en nuestro estudio sólo se incluyeron lactantes febriles, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados para evaluar el valor diagnóstico de la tira de orina en pacientes afebriles.

En este tercer estudio hemos podido ver como la tira de orina tiene un porcentaje de falsos negativos cercano al 10%. Queda la duda de si estos falsos negativos son realmente infecciones de orina, o contaminaciones del cultivo. Es realmente complicado poder dilucidar esto, dado que para no podemos conocer con exactitud qué pacientes tienen afectación renal sin una escintigrafía, prueba que no se realiza de rutina en la fase aguda de la infección en nuestro entorno. Intentando profundizar en esta cuestión se desarrolló el último de los estudios presentados en este trabajo.

ESTUDIO 4

IMPORTANCE OF URINE DIPSTICK IN EVALUATION OF YOUNG FEBRILE INFANTS WITH POSITIVE URINE CULTURE. A SPANISH PEDIATRIC EMERGENCY RESEARCH GROUP (RISEUP-SPERG) STUDY

Aunque las guías de la Academia Americana de Pediatría (AAP) de manejo de las infecciones del tracto urinario (ITU) en pacientes mayores de 2 meses tan sólo consideran positivo un cultivo de orina cuando hay un crecimiento de más de 50.000 ufc/ml, algunos autores proponen un punto de corte más conservador, de 10.000 ufc/ml, por el riesgo de infradiagnosticar una ITU^{21,67,71,77,179}.

Nuestro estudio propone que este punto de corte no debería extrapolarse a pacientes de menor edad. De hecho, en los lactantes febriles menores de 90 días de vida con un cultivo de orina en el que crecen entre 10.000 y 50.000 ufc/ml y presentan una tira de orina alterada se debería considerar muy probablemente el diagnóstico de una verdadera ITU. Estos pacientes no muestran diferencias significativas en los gérmenes aislados en el cultivo, así como en los biomarcadores sanguíneos, comparados con aquellos que tienen cultivos de orina en los que crecen más de 50.000 ufc/ml y presentan también tira de orina alterada. Además, nuestro estudio sugiere que el resultado de la tira de orina debe ser tenido en cuenta para establecer el diagnóstico final de ITU en esta población. Por otro lado, los lactantes febriles con un cultivo de orina positivo pero con tira de orina normal podrían presentar realmente, en muchos casos, bacteriurias asintomáticas.

Las guías clínicas españolas sólo tienen en cuenta para el diagnóstico de ITU el número de colonias aisladas en el cultivo de orina, sin tomar en consideración el resultado del análisis de orina⁷⁹. Sin embargo, Mintegi *et al.* publicaron en el 2011 un trabajo en el que se mostraba como los lactantes febriles con cultivo de orina positivo y análisis de orina patológico presentaban valores sanguíneos de biomarcadores que aquellos con cultivo de orina positivo pero con análisis de orina normal. Éstos últimos, en cambio, presentaban una respuesta inflamatoria similar a los lactantes febriles no diagnosticados de

ninguna infección bacteriana potencialmente grave¹⁷⁹. No obstante, este estudio era un estudio unicéntrico, con un tamaño muestral limitado.

Hemos analizado una muestra grande, derivada de un estudio multicéntrico prospectivo desarrollado para elaborar un modelo predictivo de pacientes con sospecha de ITU y bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasiva (IBI)¹⁷². La muestra se dividió en 6 grupos, dependiendo de los resultados de la tira de orina (positivo o negativo) y del número de colonias aislado en el cultivo de orina.

Se observó una proporción de cultivos de orina en los que crecían gérmenes diferentes de la *Escherichia coli* mayor en los pacientes con tira de orina normal. Aunque estas bacterias pueden causar ITU, sobre todo en pacientes con malformaciones urinarias, algunos de estos positivos pueden ser debidos a colonización del tracto urinario o contaminación del catéter^{61,76}. Además, nuestros resultados muestran, por un lado una respuesta inflamatoria mayor en pacientes con una tira de orina positiva, y por otro que los pacientes con cultivo de orina positivo pero con tira de orina normal presentaban unos valores sanguíneos de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) similares a los pacientes sin ninguna infección bacteriana potencialmente grave confirmada mediante cultivo. Estos datos son compatibles con los presentados por Mintegi *et al*, y sugieren que los lactantes febriles con tira de orina normal y cultivo de orina positivo pueden presentar bacteriuria asintomática, y la fiebre ser debida a una infección viral¹⁷⁹.

En nuestro entorno hay, aún hoy en día, una amplia variabilidad en el manejo de los pacientes con tira de orina normal y cultivo de orina positivo, pero hay una mayoría de clínicos que tienden a evitar el tratamiento de estos pacientes con antibióticos si el paciente está afebril y con buen aspecto cuando llega el resultado del cultivo de orina. Desgraciadamente, los resultados de nuestro estudio no nos permiten elaborar ninguna recomendación al respecto, así que es necesario esperar a que se desarrolle más la investigación en esta área de conocimiento.

Sin embargo, hay que destacar que 6 pacientes con tira de orina normal y cultivo de orina con más de 10.000 ufc/ml desarrollaron IBI secundarias a

ITU. Tres de ellas eran lactantes menores de 15 días de vida, lo que sugiere que estos pacientes deben ser tratados de un modo más agresivo, independientemente de los resultados de sus analíticas sanguíneas o de orina, tal y como han sugerido otros investigadores^{16,21}. Los otros tres pacientes mostraban valores elevados de PCR y PCT, lo que quizá podría indicar la conveniencia de usar los biomarcadores para determinar si un cultivo de orina positivo en un paciente con tira de orina normal es debido a una verdadera ITU o no⁹⁹.

Es importante entender que la presencia de estos seis pacientes, aparentemente en contradicción con los datos previamente señalados, se debe a que los lactantes febriles con tira de orina normal y cultivo de orina en el que se aíslan más de 10.000 ufc/ml no conforman un grupo homogéneo. Probablemente, para poder dilucidar si un paciente con un cultivo de orina positivo padece una ITU o no, se deberían usar además los biomarcadores, en lugar de tan sólo el análisis de orina. De hecho, aunque hay un 3,8% de pacientes con IBI en el grupo con tira de orina normal, frente al 6,5% en el grupo con tira de orina alterada, si solamente se analizasen los pacientes mayores de 15 días de vida con valores sanguíneos normales de biomarcadores, no habría ningún paciente con IBI en el grupo de la tira de orina normal, lo que apoya la teoría de que una parte de estos pacientes pudieran ser lactantes febriles con bacteriuria asintomática, en lugar de con una verdadera ITU.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Lo primero, algunos de los grupos estaban formados por muy pocos pacientes. No obstante, el análisis multivariante reflejaba diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los valores de PCR y PCT. En segundo lugar, los pacientes excluidos por ser diagnosticados de una IBI no secundaria a ITU tenían diferencias significativas con los pacientes incluidos en el estudio. Aquellos pacientes presentaban una bacteriemia y/o una meningitis causadas por un germen diferente al que crecía en el cultivo de orina, por lo que sus valores de PCR y PCT podían estar elevados debido a la IBI, lo que supondría un sesgo para el estudio, por lo que los investigadores prefirieron asumir esta limitación. Por

último, no se realizó escintigrafía a todos los pacientes de manera rutinaria, por lo que no es posible determinar qué pacientes presentaban una verdadera ITU¹¹⁸. Sin embargo, se ha demostrado que los niveles sanguíneos de biomarcadores elevados se asocian con afectación del parénquima renal^{94,97,99,100,175}.

DISCUSIÓN GENERAL

Este trabajo de investigación, además de sus implicaciones clínicas, discutidas previamente en cada artículo, y que además será motivo de una reflexión global al final de este epígrafe, es un trabajo pionero dentro del campo de la Urgencia Pediátrica en España. Dentro de este entorno de trabajo nunca antes se había desarrollado un estudio prospectivo multicéntrico en el seno de una Red de Investigación. Sí que se habían desarrollado estudios multicéntricos, algunos con participación de hospitales europeos, pero todos bien al abrigo de grupos de trabajo de las Sociedades Científicas, o de lobbys, entendiendo como tal la agrupación de varios centros y/o investigadores con un interés común^{16,20,28,180,181}. Esta situación limitaba considerablemente el desarrollo de una adecuada investigación en nuestro país, situándonos en una posición de “importadores de evidencia” de otros entornos, la cual no siempre era posible adaptar al nuestro. Baste como ejemplo el trabajo de Schnadower, punto de partida e inspiración de todo este proyecto¹²⁶. En él, los pacientes de bajo riesgo eran seleccionados por, entre otros criterios, el porcentaje de formas inmaduras de leucocitos (cayados) en el hemograma. Hoy en día es muy inhabitual que esta prueba, los cayados, se realice de urgencia, por lo que no es posible aplicar el, por otra parte fantástico, trabajo de estos autores en nuestro país. Algo similar ocurre, por ejemplo, con el score de Boyer en las meningitis bacterianas¹⁸².

La Sociedad Española de Urgencias Pediátricas trata de responder a la necesidad de impulsar una investigación propia con la creación, en 2011, de la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (RISeuP-SPERG), poniendo en común los recursos de 49 hospitales para funcionar como una entidad única, con unas estructuras además que faciliten no sólo el acceso a un tamaño muestral mayor, sino la puesta en común de ideas y el asesoramiento en la elaboración de proyectos de mayor nivel metodológico. Con ello se pretendía, como reza el lema de su página web (www.riseup.sperg.es) el “poder cambiar la medicina”. Y efectivamente, creemos que este trabajo de investigación, el primero desarrollado en el seno de esta red, puede suponer un cambio significativo en el manejo de las

infecciones del tracto urinario en los lactantes febriles menores de tres meses de edad.

Son varios los pasos de este proceso diagnóstico y terapéutico donde nuestra investigación incide. El primero de ellos, siguiendo un orden cronológico, sería el diagnóstico de la sospecha de infección urinaria. Tradicionalmente se ha considerado que la tira de orina tenía un valor predictivo negativo escaso en estos pacientes⁸⁵⁻⁸⁷. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan la recogida de una muestra de orina mediante técnica estéril en todo lactante pequeño febril para realizar cultivo^{71,79}. Sin embargo, nuestro estudio muestra como el test de la leucoesterasa tiene un valor diagnóstico similar en estos pacientes al demostrado en niños mayores¹⁸³. Ante este dato, es obligado replantearse esta indicación. Futuros estudios deberán establecer si el escaso porcentaje de falsos negativos, inferior al 5%, hace realmente necesario el sondaje o la punción suprapúbica a todos estos pacientes, o el manejo puede asemejarse más al de los lactantes más mayores, en el que tan sólo se realizan estas técnicas en aquellos en los que la muestra recogida por método no estéril presenta alteraciones en la tira de orina.

Además, nuestra investigación profundiza en otro debate, que cuestiona precisamente si esta cifra de falsos negativos es real. Vemos en el cuarto de nuestros estudios como, por un lado, aquellos pacientes con cultivo de orina positivo y tira de orina normal presentan una reacción inflamatoria menor que aquellos que tienen el urocultivo positivo y alteraciones en el test de leucoesterasa y/o nitritos. El comportamiento de los primeros es más parecido al de los lactantes febriles sin ninguna infección bacteriana potencialmente grave. Además, el porcentaje de urocultivos en los que crecen gérmenes diferentes de la *Escherichia coli* es mucho mayor en los pacientes con tira de orina normal. Estos gérmenes suelen verse con mayor frecuencia en pacientes con malformaciones del tracto urinario, y en ausencia de las mismas, en pacientes sin circuncidar, lo que podría sugerir una contaminación del catéter al contactar con el prepucio^{61,76,177}. Por tanto, es más que factible pensar que esa

proporción de falsos negativos para la tira de orina esté sobreestimada, y que realmente el manejo más conservador de estos pacientes sea una opción.

Por otra parte, la prevalencia de infecciones bacterianas invasivas secundarias a la infección de orina en los pacientes con tira de orina normal y sin alteraciones en los valores de biomarcadores sanguíneos es nula en nuestra muestra, con la excepción de los pacientes menores de 15 días de vida¹⁸⁴. Creemos, por todo esto, que nuestra investigación sienta las bases de futuros estudios.

Por otro lado, nuestro trabajo sí que permite concluir algo ya sugerido por otros autores, y es que los lactantes pequeños febriles no son un grupo homogéneo, y por tanto el manejo puede ser diferente en función de varios factores^{14,16}. Esto ya había sido demostrado en varios trabajos en los lactantes febriles, y de manera específica en aquellos con infección del tracto urinario por Schnadower *et al*¹²⁶. Sin embargo, los presentes estudios son los primeros que exploran esta cuestión en una población de nuestro entorno, y con marcadores analíticos de uso común en la práctica clínica europea, como la procalcitonina y la proteína C reactiva, en lugar de otros habituales en Estados Unidos, como el conteo manual de cayados. Nuestro trabajo se diferencia del de Schnadower en que se centra en aquellos lactantes que tienen una sospecha de infección del tracto urinario, que es con lo que un médico se enfrenta en Urgencias, y por otro lado, no busca aquellos pacientes con bajo riesgo de complicaciones de la infección urinaria, sino que busca seleccionar pacientes con bajo riesgo de bacteriemia o meningitis¹⁷². Cuando un clínico evalúa un lactante febril en Urgencias, lo que trata fundamentalmente de determinar es si ese paciente puede tener una de estas dos infecciones, que pueden hacer peligrar la vida del paciente en cuestión de pocas horas. En este sentido, el abordaje diagnóstico propuesto por Mintegi *et al*, el *step-by-step*, logra seleccionar un grupo de bajo riesgo, con una prevalencia de infecciones bacterianas invasivas de tan sólo un 0,02%¹⁶. Sin embargo, una de las limitaciones del *step-by-step* es que, siendo una de las variables que considera el resultado de la tira de orina, una vez que el paciente presenta una tira de orina alterada la recomendación es la misma independientemente del resto de factores¹⁶. Es en

este punto donde nuestro estudio supone un cambio significativo. Nuestra investigación demuestra que de los pacientes seleccionados como de alto riesgo por el *step-by-step* por tener tira de orina alterada, aún pueden recuperarse un porcentaje significativo, hasta una cuarta parte en nuestra muestra, que pueden ser manejados de manera conservadora con seguridad, completando de este modo el manejo del lactante febril.

Quedan, no obstante, importantes cuestiones que responder, como en qué pacientes con sospecha de infección urinaria es necesario descartar también una meningitis, o cuál debe ser el manejo de las sospechas de infección del tracto urinario afebriles, pero ése será el objeto de otras investigaciones.

Este trabajo de investigación, en resumen, contribuye al diseño de una herramienta que permite predecir de un modo seguro de entre el grupo de los lactantes febriles con tira de orina alterada, cuáles tienen un menor riesgo de desarrollar infecciones invasivas, y son candidatos a un manejo ambulatorio. Así mismo, demuestra el valor de la tira de orina como método diagnóstico de infección de orina en los lactantes pequeños. Además, contribuye a establecer un punto de corte idóneo para considerar positivo un cultivo de orina , y sugiere el valor de los biomarcadores sanguíneos en la diferenciación entre infección de orina baja y pielonefritis aguda.

6. CONCLUSIONES

- 1) En los pacientes entre 30 y 90 días de vida diagnosticados de infección del tracto urinario y sin factores de riesgo como mal estado general, antecedentes patológicos o un valor de PCR en sangre superior a 40 mg/L, el riesgo de complicaciones es muy bajo.
- 2) Es conveniente la realización de estudios prospectivos que evalúen la posibilidad para estos pacientes de un tratamiento ambulatorio con antibioterapia oral o con una primera dosis de antibiótico parenteral seguido de antibióticos orales.
- 3) Los lactantes febriles de entre 22 y 90 días de vida con tira de orina alterada, que presenten buen estado general a la exploración física y valores normales de biomarcadores sanguíneos tienen un riesgo muy bajo de desarrollar infecciones bacterianas invasivas.
- 4) En una cuarta parte de estos pacientes se podría optar por un manejo ambulatorio de forma segura, con el consiguiente ahorro en gasto sanitario. Es preciso realizar nuevos estudios que validen este modelo.
- 5) El test de la leucoesterasa muestra al menos el mismo valor diagnóstico para predecir infecciones de orina en los lactantes febriles que el previamente demostrado en pacientes más mayores.
- 6) Además, se encontraron importantes diferencias entre géneros en el valor diagnóstico de la tira de orina. La sensibilidad y el valor predictivo negativos del test de leucoesterasa es mayor en los pacientes de sexo femenino.

- 7) El punto de corte de 50.000 ufc/ml establecido por las Guías Clínicas para el manejo de la Infección Urinaria en mayores de 2 meses de la Academia Americana de Pediatría no debe ser usado en pacientes menores de tres meses, por el riesgo de infradiagnosticar verdaderas pielonefritis agudas.

- 8) Los pacientes mayores de 15 días de vida con tira de orina negativa, cultivo de orina en el que crecen más de 10.000 ufc/ml y valores de biomarcadores sanguíneos normales deben ser manejados de manera individual, ya que muchos de ellos podrían ser pacientes con bacteriuria asintomática.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wartenberg R. The signs of Brudzinski and of Kernig. *J Pediatr.* 1950; 37(4):679–84.
2. Larsen GY, Goldstein B. Consultation with the specialist: increased intracranial pressure. *Pediatr Rev.* 1999; 20(7):234–9.
3. Du Bois EF. *Fever and the Regulation of Body Temperature.* Springfield, Illinois: C.C. Thomas; 1948.
4. Hull D. Fever- the fire of life. *Arch Dis Child.* 1989;64(12):1741–7.
5. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. [Relation of serum levels of C-reactive protein to anthropometric measurements; a systematic review of studies in South America]. *Nutr Hos.* 2012; 27(4):971–7.
6. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med.* 1993; 22(7):1198–210.
7. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53(2):167–94.
8. Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Tezer H, Uludağ AK, Cengiz AB, et al. Measurement accuracy of fever by tympanic and axillary thermometry. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23(1):16–9.
9. Schuh S, Komar L, Stephens D, Chu L, Read S, Allen U. Comparison of the temporal artery and rectal thermometry in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20(11):736–41.
10. Whybrew K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch: observational study. *BMJ.* 1998;317(7154):321.

11. Jaskiewicz JA, Mccarthy CA, Richardson AC, White KC, Donna J. Febrile Infants at Low Risk for Serious Bacterial Infection -- An Appraisal of the Rochester Criteria and Implications for Management. *Pediatrics*. 1994;94:390–6.
12. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(6):602–14.
13. Baraff LJ. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. *Pediatr Ann*. 2008; 37:673–9.
14. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(7):654–6.
15. Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefaee F. Fever without source in infants and young children : dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag Healthc Policy*. 2013;6:7–12.
16. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J*. 2013;1–6.
17. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, García González S, Corrales Fernández A, Bartolomé Albistegui MJ, Trebolazabala Quirante N. [Patient demand and management in a hospital pediatric emergency setting]. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(2):156–61.
18. Coplan J. Normal speech and language development: an overview. *Pediatr Rev*. 1995; 16(3):91–100.
19. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr*. 1988; 112(3):355–60.

20. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012; 130(5):815–22.
21. Garcia S, Mintegi S, Gomez B, Barron J, Pinedo M, Barcena N, et al. Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(5):455–8.
22. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz J a, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009; 94(7):501–5.
23. Cheung AT, Ayin SA, Kessell PR. Functional immaturity in neonatal polymorphonuclear leukocytes of rhesus monkeys. *J Med Primatol*. 1996; 25(2):84–8.
24. McKenney WM. Understanding the neonatal immune system: high risk for infection. *Crit Care Nurse*. 2001; 21(6):35–47.
25. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa A-R, Hayde M, Herkner K, et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J Infect Dis*. 2007; 195(2):296–302.
26. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011; 96(5):440–6.
27. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012; 129(3):e590–6.
28. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and

- microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; Sep 25. [Epub ahead of print]
29. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985; 107(6):855–60.
 30. McCarthy PL, Bachman DT, Shapiro ED, Baron MA. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, bacterial infections, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr*. 1994; 6(1):105–25.
 31. Velasco-Zúñiga R, Trujillo-Wurttele JE, Fernández-Arribas JL, Serrano-Carro B, Campo-Fernández N, Puente-Montes S. Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(6):642–5.
 32. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylén E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008; 122(4):701–10.
 33. Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(1):43–7.
 34. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(3):227–32.
 35. Maloney PJ. Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(3):583–600.
 36. Manzano S, Bailey B, Girodias J-B, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to

- 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2010; 28(6):647–53.
37. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26(4):312–5.
 38. Jayashree M, Singhi SC. Initial assessment and triage in ER. *Indian J Pediatr.* 2011; 78(9):1100–8.
 39. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, Gausche-Hill M, Lewis RJ. The Pediatric Assessment Triangle: accuracy of its application by nurses in the triage of children. *J Emerg Nurs.* 2013; 39(2):182–9.
 40. Mintegi Raso S, González Balenciaga M, Pérez Fernández A, Pijoán Zubizarreta JI, Capapé Zache S, Benito Fernández J. [Infants aged 3-24 months with fever without source in the emergency room: characteristics, management and outcome]. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62(6):522–8.
 41. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:62.
 42. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. *Pediatrics.* 2012; 129(5):885–90.
 43. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics.* 2001; 108(4):835–44.
 44. Crain EF, Bulas D, Bijur PE, Goldman HS. Is a chest radiograph necessary in the evaluation of every febrile infant less than 8 weeks of age? *Pediatrics.* 1991; 88(4):821–4.

45. Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, O'Shea TM, Hilfer CL. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology*. 1988; 167(1):135–7.
46. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon L V, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009; 16(7):585–90.
47. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med*. 1999; 33(2):166–73.
48. Johnson LW, Robles J, Hudgins A, Osburn S, Martin D, Thompson A. Management of bronchiolitis in the emergency department: impact of evidence-based guidelines? *Pediatrics*. 2013; 131 Suppl 1:S103–9.
49. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007; 150(4):429–33.
50. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2–8.
51. Painsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(1):88–94.
52. 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.
53. Stenutz R, Weintraub A, Widmalm G. The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens. *FEMS Microbiol Rev*. 2006; 30(3):382–403.

54. Mobley HL, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int Suppl.* 1994;47:S129–36.
55. Yamamoto S, Nakata K, Yuri K, Katae H, Terai A, Kurazono H, et al. Assessment of the significance of virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* in experimental urinary tract infection in mice. *Microbiol Immunol.* 1996;40(9):607–10.
56. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:205–10.
57. Williams PH, Warner PJ. ColV plasmid-mediated, colicin V-independent iron uptake system of invasive strains of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1980;29(2):411–6.
58. Montgomerie JZ, Bindereif A, Neilands JB, Kalmanson GM, Guze LB. Association of hydroxamate siderophore (aerobactin) with *Escherichia coli* isolated from patients with bacteremia. *Infect Immun.* 1984;46(3):835–8.
59. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(11):1923–6.
60. Yun KW, Kim HY, Park HK, Kim W, Lim IS. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013 Sep 21. [Epub ahead of print].
61. Anderson GF, Smey P. Current concepts in the management of common urologic problems in infants and children.. *Pediatric clinics of North America.* 1985; 32(5):1133-49.
62. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring:

- current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(4):337–46.
63. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Wilson RA, Bhang J, Grady R, et al. Expression of virulence factors among *Escherichia coli* isolated from the periurethra and urine of children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):37–41.
 64. Adams N, Johnson MD, Storm DW, Maves RC. Acute focal bacterial nephritis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an immunocompetent adult. *Infection*. 2014;42(2):433–6.
 65. Hernández-Bou S, Trenchs V, Alarcón M, Luaces C. Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):244–7.
 66. Mutlu M, Cayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr*. 2014;10(2):164–7.
 67. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for Urinary Tract Infection in Infants in the Emergency Department: Which Test Is Best? *Pediatrics*. 1998;101(6):e1.
 68. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF. [Sample collection methods for urine culture and analysis]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(5):442–9.
 69. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1288–93.
 70. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):27–9.

71. 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;128(3):595–610.
72. Murtagh J. Practice tip. Suprapubic aspiration of urine. *Aust Fam Physician*. 1995;24(11):2098.
73. Buys H, Pead L, Hallett R, Maskell R. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*. 1994;308(6930):690–2.
74. Clinical Practice Guidelines Task Force; Society of Urologic Nurses and Associates. Female urethral catheterization. *Urol Nurs*. 2006 Aug;26(4):314.
75. Clinical Practice Guidelines Task Force; Society of Urologic Nurses and Associates. Male urethral catheterization. *Urol Nurs*. 2006 Aug;26(4):315.
76. Wingerter S, Bachur R. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(1):1–4.
77. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician*. 2005;72(12):2483–8.
78. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(6):1111–24.
79. Rodrigo Gonzalo de Liria C, Mendez Hernández M, Azuara Robles M. Protocolos de la AEP. Infección urinaria [Internet]. 3ª Ed. ERGON. [Última actualización: 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/itu.pdf> [Última consulta: 1 de Junio 2014]
80. NICE. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. CG54. London: National Institute for Health and

Clinical Excellence, 2007. Disponible en:
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg54/chapter/1-guidance> [Última consulta: 1 de Junio 2014]

81. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(1):60–5.
82. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):4.
83. Chernow B, Zaloga GP, Soldano S, Quinn A, Lyons P, McFadden E, et al. Measurement of urinary leukocyte esterase activity: a screening test for urinary tract infections. *Ann Emerg Med*. 1984;13(3):150–4.
84. Sleigh JD. Detection of bacteriuria by a modification of the nitrite test. *Br Med J*. 1965;1(5437):765–7.
85. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):581–4.
86. Ramlakhan SL, Burke DP, Goldman RS. Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(4):221–4.
87. Powell HR, McCredie DA, Ritchie MA. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*. 1987;62(2):138–40.
88. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of UTI in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1–11.

89. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced Urinalysis Improves Identification of Febrile Infants Ages 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Illness. *Pediatrics*. 2001;108(4):866–71.
90. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregstein JS, Levine D, Novick MK, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants \leq 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18(1):12–4.
91. Kazi BA, Buffone GJ, Revell PA, Chandramohan L, Dowlin MD, Cruz AT. Performance characteristics of urinalyses for the diagnosis of pediatric urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2013;31(9):1405–7.
92. Patel HD, Livsey SA, Swann RA, Bukhari SS. Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J Clin Pathol*. 2005;58(9):951–4.
93. Finnell SME, Carroll AE, Downs SM. Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128(3):e749–70.
94. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Kambouri K, et al. Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(2):393–9.
95. Chen S-M, Chang H-M, Hung T-W, Chao Y-H, Tsai J-D, Lue K-H, et al. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalised children with acute pyelonephritis presenting to the paediatric emergency department. *Emerg Med J*. 2013;30(5):406–10.
96. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):438–42.

97. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr*. 2009;155(6):875–81.
98. Sheu J-N, Chang H-M, Chen S-M, Hung T-W, Lue K-H. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children. *J Urol*. 2011;186(5):2002–8.
99. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114(2):e249–54.
100. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1199–204.
101. Sun H-L, Wu K-H, Chen S-M, Chao Y-H, Ku M-S, Hung T-W, et al. Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):e348–54.
102. Ipek IO, Sezer RG, Senkal E, Bozaykut A. Relationship between procalcitonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children. *Urology*. 2012;79(4):883–7.
103. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics*. 2005;115(6):e706–9.
104. Leroy S, Gervaix A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol*. 2011;2011:397618.
105. Leroy S, Romanello C, Smolkin V, Galetto-Lacour A, Korczowski B, Tuerlinckx D, et al. Prediction of moderate and high grade vesicoureteral

- reflux after a first febrile urinary tract infection in children: construction and internal validation of a clinical decision rule. *J Urol*. 2012;187(1):265–71.
106. Arnello F, Ham HR, Tondeur M, Piepsz A. Evolution of single kidney glomerular filtration rate in urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(2):121–4.
 107. Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1983;58(12):963–9.
 108. Berg U. Renal function in acute febrile urinary tract infection in children: pathophysiologic aspects on the reduced concentrating capacity. *Kidney Int*. 1981;20(6):753–8.
 109. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*. 2007;49(1):31–5.
 110. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):221–7.
 111. Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel Biomarkers for the Diagnosis of Urinary Tract Infection-a Systematic Review. *Biomark Insights*. 2009;4:111–21.
 112. Nikfar R, Khotae G, Ataee N SS. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Int*. 2010;52:196–8.
 113. Cuello García CA, Tamez Gómez L, Valdez Ceballos J. [Total white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the detection of serious bacterial infections in 0- to 90-day-old infants with fever without a source]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):103–9.
 114. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11(5):280–4.

115. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, Gonis G, Ritz N, Connell T, et al. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One*. 2011;6(11):e26576.
116. Pennesi M, L'erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(4):611–5.
117. Ristola MT, Hurme T. NICE guidelines for imaging studies in children with UTI adequate only in boys under the age of 6 months. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(3):215–22.
118. Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, Dutour N, Allard D, Prevôt N, et al. The importance of ⁹⁹Tcm-DMSA renal scintigraphy in the follow-up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun*. 1998;19(7):703–10.
119. Stokland E, Hellström M, Jakobsson B, Sixt R. Imaging of renal scarring. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(431):13–21.
120. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Roca I, et al. Guidelines for ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*. 2001 28(3):BP37–41.
121. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(1):e169–79.
122. Leroy S, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, Gurgoze MK, Karavanaki K, Ulinski T, et al. Prediction of high-grade vesicoureteral reflux after pediatric urinary tract infection: external validation study of procalcitonin-based decision rule. *PLoS One*. 2011;6(12):e29556.

123. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120(1):22–7.
124. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):79–86.
125. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(2):135–9.
126. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126(6):1074–83.
127. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One*. 2010;5(8):e12448.
128. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):964–8.
129. Biondi E, Evans R, Mischler M, Bendel-Stenzel M, Horstmann S, Lee V, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics*. 2013;132(6):990–6.
130. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37(10):673–9.
131. Helferty M, Rotondo JL, Martin I, Desai S. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Canadian North from 1999 to 2010. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:1–6.

132. Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(6):448–54.
133. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics*. 2000;106(3):505–11.
134. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–26.
135. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):293–300.
136. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(5):295–300.
137. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med*. 2007;49(6):772–7.
138. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):144–7.
139. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):220–5.

140. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, SánchezEtxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):667–71.
141. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, Hernández Almaraz JL. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(12):1142–4.
142. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med.* 2009;16(4):199–205.
143. González Martínez F, Navarro Gómez ML, Saavedra Lozano J, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M, et al. [Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes in the era of the 7-valent conjugate vaccine]. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(3):173–80.
144. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(6):144–8.
145. Herrero M, Alcalde M, Gómez B, Hernández JL, Sota M, Benito J, et al. Invasive bacterial infections in a paediatric emergency department in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Emerg Med.* 2012;19(2):89–94.

146. Ferré P, Daoud P, Zemouri N. [Emergence of invasive nonvaccine pneumococcal serotypes: 2 cases involving 19A and 10A serotypes]. *Arch Pediatr*. 2009;16(10):1350–2.
147. Waheed M, Laeeq A, Maqbool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13(8):449–52.
148. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891–900.
149. Lee BE, Chawla R, Langley JM, Forgie SE, Al-Hosni M, Baerg K, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infect Dis*. 2006;6:68.
150. Nigrovic LE, Chiang VW. Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):817–21.
151. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):999–e57.
152. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2008;15(6):522–8.
153. Namani SA, Koci BM, Milenković Z, Koci R, Qehaja-Bučaj E, Ajazaj L, et al. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Childs Nerv Syst*. 2013;29(2):275–80.
154. Derber CJ, Troy SB. Head and neck emergencies: bacterial meningitis, encephalitis, brain abscess, upper airway obstruction, and jugular septic thrombophlebitis. *Med Clin North Am*. 2012;96(6):1107–26.

155. Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol*. 2012;259(8):1530–45.
156. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(2):112–7.
157. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008;122(4):726–30.
158. Sarookhani M-R, Ayazi P, Alizadeh S, Foroughi F, Sahmani A, Adineh M. Comparison of 16S rDNA-PCR Amplification and Culture of Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Iran J Pediatr*. 2010;20(4):471–5.
159. Chen L-H, Duan Q-J, Cai M-T, Wu Y-D, Shang S-Q. Rapid diagnosis of sepsis and bacterial meningitis in children with real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction amplification in the bacterial 16S rRNA gene. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(6):641–7.
160. Shah SS, Hines EM, McGowan KL. Cerebrospinal fluid enrichment broth cultures rarely contribute to the diagnosis of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):318–20.
161. Waisman Y, Lotem Y, Hemmo M, Wietzen T, Garty BZ, Mimouni M. Management of children with aseptic meningitis in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15(5):314–7.
162. Mintegui Raso S, Sánchez Echániz J, Benito Fernández J, Vázquez Ronco MA, Rubio Fernández G, Capapé Zache S, et al. [Outpatient management of children with viral meningitis]. *An Esp Pediatr*. 2000;52(5):430–4.

163. Downey LC, Benjamin DK, Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(4):302–6.
164. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young febrile infants with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(7):635–41.
165. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):530–45.
166. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The Efficacy of Routine Outpatient Management Without Antibiotics of Fever in Selected Infants. *Pediatrics*. 1999;103(3):627–31.
167. Hernández Marco R, Daza A, Serra, J. Protocolos de la AEP. Infección urinaria en niños (1 mes - 14 años) [Internet]. 2ª Ed. ERGON. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_4.pdf. [Última actualización: 2007].
168. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(7):630–4.
169. Newman DH, Shreves AE, Runde DP. Pediatric urinary tract infection: does the evidence support aggressively pursuing the diagnosis? *Ann Emerg Med*. Elsevier Inc.; 2013;61(5):559–65.
170. Nieuwkoop C Van, Bonten TN, Wout JW Van, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load

in urosepsis syndrome : a prospective observational study. Crit Care. 2010; 50(11):e69-72.

171. Carrol ED, Thomson a PJ, Hart C a. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002;20(1):1–9.

172. Velasco R, Benito H, Mozún R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S. Febrile Young Infants with Altered Urinalysis at Low Risk for Invasive Bacterial Infection. A Spanish Pediatric Emergency Research Network's Study. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:17-21

173. Lockhart GR, Lewander WJ, Cimini DM, Josephson SL, Linakis JG. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. Ann Emerg Med. 1995;25(1):31–5.

174. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Pediatrics. 1999;104(5):e54.

175. Leroy S, Gervaix a. [Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection]. Arch Pediatr. Elsevier Masson SAS; 2013;20(1):54–62.

176. Domenech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 3. Teoría y cálculo

de probabilidades. Pruebas diagnósticas. 14^a ed. Barcelona: Signo; 2013.

177. Dubrovsky AS, Foster BJ, Jednak R, Mok E, McGillivray D. Visibility of the urethral meatus and risk of urinary tract infections in uncircumcised boys. CMAJ. 2012;184(15):E796-803.

178. Devillé WLJM, Yzermans JC, Duijn NP Van, Bezemer D, Windt DAWM Van Der, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol. 2004;14:1–14.

179. Mintegi S, Gomez B, Urra E, Romero A, Paniagua N, Lopez E, et al. Use of urine dipstick evaluating young infants with fever without a source and positive urine culture. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1103–5.
180. Azkunaga B, Mintegi S, Bizkarra I, Fernández J; Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(5):285-7
181. Velasco R, Palacios M, Salmón N, Acedo Y, Del Arco L, Azcunaga B, et al. Impact of a working group on gastrointestinal decontamination in Spanish emergency departments. *Eur J Emerg Med*. 2014;21(3):195-8
182. Thome J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, Boyer P. Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting an early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose. *Pediatric*. 1980;35(3):225-36
183. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, et al. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr*. 2015;104:e39-44
184. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, de la Torre M, et al. Importance of urine dipstick in evaluation of young febrile infants with positive urine culture. A Spanish Pediatric Emergency Research Group (RiSEUP-SPERG) study. *Pediatr Emerg Care*. In press.