

Factores clínicos y demográficos asociados con la infección del tracto urinario en niños pequeños con fiebre

Joseph J. Zorc, MD^a, Deborah A. Levine, MD^b, Shari L. Platt, MD^{b,c}, Peter S. Dayan, MD^d, Charles G. Macias, MD, MPH^e, William Krief, MD^f, Jeffrey Schor, MD^g, David Bank, MD^{h,i}, Kathy N. Shaw, MD, MSCE^a, Nathan Kuppermann, MD, MPH^j, por el Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics

Los resultados de este estudio se presentaron en parte en las Pediatric Academic Societies National Meeting, Seattle, Washington, Mayo 2003.

ANTECEDENTES: Investigaciones anteriores han identificado los predictores clínicos de la infección del tracto urinario (ITU) para orientar su detección en orina en niños menores de 24 meses de edad. Estos estudios se han limitado a centros únicos, y pocos se han centrado en niños pequeños que pueden tener el mayor riesgo de complicaciones si no se diagnostica una ITU.

OBJETIVO: Identificar los factores clínicos y demográficos asociados con la ITU en lactantes febriles de ≤ 60 días de edad, empleando una cohorte prospectiva multicéntrica.

DISEÑO/MÉTODOS: Llevamos a cabo un estudio transversal prospectivo multicéntrico durante estaciones de bronquiolitis consecutivas. Fueron elegibles todos los lactantes febriles (≥ 38 °C) de ≤ 60 días de vida atendidos en uno de los 8 servicios de urgencias entre octubre de 1999 y marzo de 2001. El aspecto clínico se evaluó empleando la Yale Observation Scale (YOS). La ITU se definió como el crecimiento de un microorganismo bacteriano conocido

a partir de una muestra obtenida mediante sondaje uretral en una cantidad de ≥ 50.000 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml o ≥ 10.000 ufc/ml en asociación con una tira reactiva o un análisis de orina positivos. Empleamos pruebas bivariadas y regresión logística múltiple para identificar los factores demográficos y clínicos que se asociaban con la probabilidad de ITU.

RESULTADOS: Se incluyeron 1.025 (67%) de 1.513 pacientes elegibles; el 9,0% de los lactantes elegibles fueron diagnosticados de ITU. Los lactantes varones no circuncidados tuvieron una tasa superior de ITU (21,3%) en comparación con las mujeres (5,0%) y los varones circuncidados (2,3%). Los lactantes con una temperatura máxima registrada ≥ 39 °C tuvieron una tasa superior de ITU (16,3%) que otros lactantes (7,2%). Despues del ajuste multivariante, la ITU se asoció con no estar circuncidado (*odds ratio* [OR] = 10,4, intervalo de confianza [IC] del 95% de corrección del sesgo, 4,7-31,4) y con la temperatura máxima (OR = 2,4 por cada grado centígrado; IC del 95%, 1,5-3,6). Los factores, descritos previamente, asociados con el riesgo de ITU en lactantes y niños pequeños, como la raza blanca y el mal aspecto clínico, no se asociaron de forma significativa con el riesgo de ITU en esta cohorte de lactantes pequeños.

CONCLUSIONES: No estar circuncidado y la fiebre alta se asociaron con ITU en los lactantes febriles de ≤ 60 días de vida. Los varones no circuncidados tuvieron un riesgo especialmente elevado y en ellos puede estar indicada una pauta diferente de detección y tratamiento.

La infección del tracto urinario (ITU) es una enfermedad grave, que debe tenerse en cuenta al evaluar a un lactante de pocos meses de vida con fiebre. En estudios anteriores, la ITU ha resultado de forma consistente la infección bacteriana grave (IBG) más habitualmente diagnosticada, con una prevalencia que varía del 1,8 al 7,5%¹⁻⁶. Es importante un diagnóstico inicial exacto en esta situación, ya que los lactantes pequeños con ITU tienen riesgo de cicatrices renales y bacteriemia asociada⁵⁻⁹. Sin embargo, las técnicas estándares de análisis de orina y tira reactiva tienen una sensibilidad relativamente baja (65-88%)^{10,11}, por lo que la ITU es, además, la IBG que más pasa desaperc-

^aDepartment of Pediatrics. University of Pennsylvania School of Medicine. Division of Emergency Medicine. The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA. ^bDepartments of Pediatrics and Emergency Medicine. New York University School of Medicine/Bellevue Hospital Center. New York, NY. ^cDepartment of Pediatrics. The Children's Hospital of New York Presbyterian and the Department of Emergency Medicine, New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center. New York, NY. ^dDepartment of Pediatrics and Division of Emergency Medicine. The Children's Hospital of New York Presbyterian. Columbia University College of Physicians and Surgeons. New York, NY. ^eDepartment of Pediatrics. Section of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine. Texas Children's Hospital. Houston, TX. ^fDepartment of Pediatrics. Division of Emergency Medicine. Long Island Jewish Hospital-Schneider's Children's Hospital. New Hyde Park, NY. ^gDepartments of Pediatrics and Emergency Medicine. New York Hospital-Medical Center of Queens. ^hDepartments of Pediatrics and Emergency Medicine. New York Presbyterian Hospital-New York Weill Cornell Medical Center. New York, NY. ⁱDepartment of Pediatrics, Division of Emergency Medicine. Phoenix Children's Hospital. Phoenix, AZ. ^jDepartments of Emergency Medicine and Pediatrics. University of California. Davis School of Medicine.

cibida en los estudios que han intentado definir los criterios de riesgo bajo para la evaluación de la fiebre en este grupo de edad¹⁻³.

Los estudios previos en lactantes y niños pequeños han intentado documentar los factores predictores para dirigir la detección y el probable tratamiento de la ITU. Estos estudios han encontrado que el sexo, la raza blanca, la circuncisión y los factores clínicos predicen la presencia de ITU^{12,13}. Una limitación de estos estudios es su realización en centros únicos, lo que puede restringir la generalización de los hallazgos a las poblaciones de pacientes de otros centros. Además, estos estudios tienen una capacidad limitada para valorar a los lactantes más pequeños, que pueden tener una propensión y factores de riesgo diferentes de ITU y un mayor riesgo de complicaciones si no se efectúa el diagnóstico. Un estudio con diseño multicéntrico permitiría la recogida de datos de una población de lactantes febriles mayor, más diversa y más generalizable.

OBJETIVO

El objetivo de este ensayo fue identificar los factores clínicos y demográficos asociados con la ITU en lactantes febriles de ≤ 60 días de edad, evaluados a causa de la presencia de fiebre, como parte de un estudio de investigación multicéntrico en 8 servicios de urgencias (SU) pediátricos.

DISEÑO MÉTODOS

Selección de los pacientes

Los datos para el análisis se recogieron como parte de un estudio transversal prospectivo realizado en 8 SU pediátricos durante la estación de bronquiolitis, definida de octubre a marzo. Los métodos detallados del estudio se han publicado anteriormente¹⁴. Recogimos la información clínica asociada con ITU durante los 2 últimos años del estudio (1999-2001). Todos los lactantes de ≤ 60 días de vida que consultaron por presentar una temperatura rectal de ≥ 38 °C en la historia o en el SU fueron elegibles para su inclusión. Los lactantes fueron excluidos si habían recibido antibióticos en las 48 h anteriores a la consulta en el SU o si un parente o un tutor rechazaba el consentimiento. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, pero que no se incluyeron de forma prospectiva, se definieron como pacientes "perdidos". El Institutional Review Board de cada centro aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado como requerían las recomendaciones institucionales locales.

Evaluación clínica

Los médicos que valoraron a los pacientes en el SU llevaron a cabo una anamnesis y una exploración física estándar de todos los pacientes reclutados, incluida la valoración de la Yale Observation Scale (YOS) para evaluar el aspecto de gravedad¹⁵. Los factores clínicos establecidos previamente como hipótesis de su asociación con ITU y, por tanto, recogidos y analizados, fueron los siguientes: edad ≤ 28 días, sexo femenino, circuncisión o no, mal aspecto (definido como un valor de la YOS > 10), intensidad de la fiebre y raza blanca. Se realizó un estudio de laboratorio estándar en todos los lactantes reclutados, incluida la detección del virus respiratorio sincitial (VRS) y la obtención de orina mediante sondaje vesical o punción suprapubiana para el análisis y el cultivo de orina. El estudio de laboratorio estándar para la ITU fue diferente en cada centro; algunos realizaron un estudio microscópico mientras que otros emplearon la tira reactiva en orina como prueba inicial.

Definiciones y medidas de los resultados

Se definió un análisis de orina como positivo cuando había trazas, un resultado incrementado de esterasa leucocitaria o nitratos en la tira reactiva, o ≥ 5 leucocitos por campo en un examen microscópico estándar¹⁶. Definimos una ITU como el crecimiento de un único microorganismo bacteriano conocido con un recuento de colonias que cumplía uno de estos 3 criterios: a) ≥ 1.000 unidades formadoras de colonias (ufc) por mililitro de cultivo de orina obtenido mediante punción suprapubiana; b) ≥ 50.000 ufc/ml a partir de una muestra obtenida por sondaje, o c) ≥ 10.000 ufc/ml a partir de una muestra obtenida por sondaje en asociación con un análisis de orina positivo. El tercer criterio se basó en la investigación que sugiere que los recuentos de colonias entre 10.000 y 50.000 ufc/ml en ausencia de piuria pueden corresponder a una bacteriuria asintomática¹⁷.

Análisis estadístico

Comparamos la tasa de ITU de cada variable hipotética mediante la prueba de la χ^2 y el cálculo de las *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para controlar las múltiples variables simultáneamente, realizamos un análisis de regresión logística múltiple con la ITU como variable de resultado. Para obtener una estimación más conservadora de los IC de nuestros análisis, realizamos procedimientos de remuestreo (*bootstrap*) con 1.000 repeticiones del análisis empleando muestras repetidas de nuestros datos. El remuestreo se refiere a un proceso en el que se recogen muestras aleatorias de una base de datos con sustitución^{18,19}; este método se puede emplear para obtener estimaciones conservadoras de los IC y los errores estándares. En el análisis de remuestreo obtuvimos IC del 95% con corrección del sesgo para las variables del análisis de regresión logística. Realizamos todos los análisis estadísticos con los programas estadísticos SPSS 10.1 (SPSS Inc., Chicago, IL) y Stata (Release 8.0 College Station, TX; Stata Corporation).

Cálculo del tamaño de la muestra

Seguimos los métodos estándares descritos para la estimación del tamaño de la muestra en estudios de regresión logística múltiple, que recomiendan al menos 10 resultados por cada variable independiente estudiada²⁰. Se estableció la hipótesis de 6 predictores, por lo que se requirieron al menos 60 casos de ITU para llevar a cabo este análisis con la potencia suficiente.

RESULTADOS

Población de pacientes

Durante el período de reclutamiento, 1.513 lactantes cumplieron los criterios de elegibilidad del estudio. De ellos, se incluyeron 1.025 (68%). De los pacientes incluidos, se dispuso de datos de más del 95% para todas las variables del estudio. En la tabla 1 se muestra la categorización de los sujetos incluidos por edad, sexo y características clínicas. En los 1.025 lactantes incluidos, la edad osciló entre 1 y 60 días, con una edad media \pm desviación estándar (DE) de $35,5 \pm 14,4$ días. La edad gestacional media \pm DE fue de $39 \pm 1,6$ semanas, y el 7% de los lactantes habían nacido de forma prematura, definida como una gestación que había durado menos de 37 semanas. La categorización de la raza fue la siguiente: blanca 265 (26%), negra 223 (22%), hispana/latina 433 (42%), asiática 68 (7%), otra o desconocida 36 (3%). Los varones tuvieron más probabilidades de forma significativa de no estar circuncidados si eran hispanos/latinos (78%) o asiáticos (72%) en comparación con otros lactantes (28%). La temperatura máxima obtenida en casa o en el SU osciló entre 38,0 y 41,4 °C con una

TABLA 1. Análisis bivariado de los factores predictivos asociados con la infección del tracto urinario (ITU) en lactantes (n = 1.025)

	Factor predictivo		Número con ITU (%)	
	Factor presente	Factor ausente	OR (IC del 95%)	Porcentaje de todos los pacientes con el factor predictivo
No circuncisión (frente a varón circuncidado)	62/291 (21)	6/262 (2)	11,6 (5,0-26,6)	29%
Temperatura máxima $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (frente a $< 39^{\circ}\text{C}$)	34/209 (16)	57/796 (7)	2,5 (1,6-4,0)	21%
Mujer (frente a varón circuncidado)	22/439 (5)	6/262 (2)	2,2 (0,9-5,5)	44%
Edad ≤ 28 días (frente a > 28 días)	37/439 (11)	54/671 (8)	1,4 (0,9-2,2)	33%
Mal aspecto (escala de observación de Yale > 10)	4/71 (6)	87/924 (9)	0,6 (0,2-1,6)	7%
Blanca (frente a otra raza)	12/259 (5)	79/744 (11)	0,4 (0,2-0,8)	26%

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Análisis multivariado de los factores predictivos asociados con infección del tracto urinario

Factor predictivo	OR ajustada	Corrección del sesgo, IC del 95%	p
No circuncisión (frente a varón circuncidado)	10,4	4,7-31,4	< 0,001
Temperatura máxima $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (frente a $< 39^{\circ}\text{C}$)	2,4	1,5-3,6	< 0,001
Mujer (frente a varón circuncidado)	2,2	0,9-6,6	0,10
Edad ≤ 28 días (frente a > 28 días)	1,6	0,96-2,6	0,07
Mal aspecto (escala de observación de Yale > 10)	0,68	0,14-1,6	0,49
Blanca (frente a otra raza)	0,79	0,35-1,5	0,53

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

temperatura media \pm DE de $38,6 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. La Yale Observation Score (YOS) de los niños osciló entre 6 y 28, con una YOS media \pm DE de $7,1 \pm 2,6$. La prueba del VRS se obtuvo en 976 (95%) lactantes y el resultado fue positivo en 223 (23%).

Infección del tracto urinario

Se realizaron urocultivos en 1.005 (98%) de los pacientes incluidos; todos se obtuvieron mediante sondaje. La tasa global de ITU fue del 9%. De ellos, en 85 (8,5%) crecieron ≥ 50.000 ufc/ml de un único microorganismo, en 6 casos (0,6%) crecieron 10.000-49.000 ufc/ml de un microorganismo con un análisis de orina o una tira reactiva positivos asociados, y en 6 casos crecieron 10.000-49.000 ufc/ml de un microorganismo con un análisis de orina o una tira reactiva negativos y se consideró que no tenían una ITU. El microorganismo más frecuente causante de ITU fue *Escherichia coli*, que creció en 73 cultivos (80%). Las frecuencias de otros microorganismos fueron las siguientes: *Klebsiella pneumoniae* 8 (9%), especies de *Enterobacter* 5 (5%), especies de *Citrobacter* 4 (4%) y especies de *Pseudomonas* 1 (1%).

Factores clínicos asociados con ITU

En la tabla 1 se presentan los resultados de la prueba bivariada para cada variable positiva y su asociación con ITU, con OR e IC del 95% asociados. El hecho de no estar circuncidado y tener una temperatura superior a 39°C se asociaron con un aumento del riesgo de ITU, mientras que la raza blanca se asoció con una tasa más baja de ITU. En el análisis multivariante para controlar otros factores, no estar circuncidado y el grado de la fiebre siguieron asociados con ITU, mientras que la raza blanca ya no se asoció de forma significativa (tabla 2). Además, la estimación de la OR para la raza blanca fue

similar si los lactantes hispanos se reclasificaban como blancos (OR = 0,73; IC del 95% para la corrección del sesgo con remuestreo, 0,44-1,2). Entre los 68 lactantes varones que no estaban circuncidados y tenían temperaturas de 39°C o superiores, 23 fueron diagnosticados de ITU (34%; IC del 95%, 23,46). El sexo femenino (frente a varones circuncidados) y una edad ≤ 28 días mostraron una tendencia a un aumento de la OR de la ITU, aunque ambos IC del 95% incluyeron el 1.

Subanálisis

Cuando se añadieron al modelo los resultados del VRS, las OR de no estar circuncidado y la temperatura no cambiaron (9,8 y 2,4, respectivamente). Como se describió en un análisis previo, una prueba de VRS positiva se asoció con una reducción significativa del riesgo de ITU (OR = 0,46; IC del 95% de corrección del sesgo, 0,18-0,92), aunque la tasa de ITU entre los lactantes VRS positivos fue importante (4,6%)¹⁴. La estimación de la OR para la circuncisión y la temperatura fue similar cuando la ITU se definió de forma alternativa como ≥ 50.000 ufc/ml (OR = 1,47; IC del 95% para la corrección del sesgo, 5,8-70; OR = 2,1; IC del 95%, 1,4-3,4, respectivamente) o ≥ 10.000 ufc/ml (OR = 11,8; IC del 95%, 5,2-35,9; OR = 2,4, IC del 95%, 1,6-3,5).

Comparación de los pacientes incluidos y perdidos para el seguimiento

Para determinar si la selección del reclutamiento en el estudio se correlacionaba con la probabilidad de ITU, se compararon los resultados de los urocultivos entre los sujetos incluidos y perdidos para el seguimiento. En los 488 sujetos perdidos, se obtuvieron urocultivos en 444 (91%) y, entre ellos, la tasa de ITU (5,2%) fue significativamente más baja que la tasa del 9,0% entre los pacientes incluidos (OR = 0,55; IC del 95%, 0,34-0,88).

La mayor parte de estas diferencias fue atribuible a una tasa menor de inclusión en los 2 hospitales más grandes, que tuvieron tasas de población con ITU por debajo de la media (2,9 y 7,0%), tasas superiores de circuncisión (81 y 51%) y juntos supusieron el 78% de los sujetos perdidos. Después de ajustar por el lugar del estudio, la OR de la diferencia entre las tasas de ITU entre los sujetos perdidos e incluidos ya no resultó estadísticamente significativa (0,69; IC del 95%, 0,42-1,14). Añadir el lugar del estudio al análisis multivariante dio lugar a estimaciones similares de la OR de ITU para no estar circuncidado (10,1; IC del 95%, 4,0-33,8) y temperatura máxima (2,5; IC del 95%, 1,7-3,8).

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo multicéntrico de lactantes febriles de 60 días de vida y más pequeños atendidos en un SU por presentar fiebre, la circuncisión o no y el grado de la fiebre se asociaron con una mayor probabilidad de ITU. Otros predictores, como el mal aspecto y la raza blanca, que se habían asociado con ITU en estudios previos de lactantes y niños pequeños, no se asociaron de forma significativa con ITU en este trabajo.

El riesgo global del ITU observado en este estudio (el 9%) fue más alto que en estudios previos¹⁻⁴. Una diferencia entre el presente estudio y otros anteriores es que en éste incluimos lactantes en su primer mes de vida que habían sido excluidos en algunos estudios previos y que pueden tener un riesgo mayor de ITU. Otra diferencia importante fue la elevada proporción de varones no circuncidados en este estudio (52%), entre los cuales la tasa de ITU fue del 21%. Las tasas de ITU entre los varones circuncidados (2%) y las mujeres (5%) fueron similares a las estimaciones previas¹⁻⁴. El sondaje de los lactantes no circuncidados puede resultar más difícil por la presencia del prepucio, por lo que se podría pensar que algunos de estos cultivos positivos se debieron a la contaminación. Sin embargo, en estos cultivos crecieron bacterias de forma pura con recuentos de colonias elevados. Además, la tasa de ITU observada aquí entre los varones no circuncidados es muy similar a la de estudios previos que se han llevado a cabo en poblaciones en las que la circuncisión no es frecuente^{5,21}. Hay que destacar que en un estudio reciente realizado en Taiwán, todos los urocultivos se obtuvieron mediante punción suprapúbica y la tasa observada de ITU fue del 19% entre 94 lactantes varones no circuncidados febriles menores de 8 semanas de edad²¹. El aumento de la OR de ITU atribuible a la falta de circuncisión también es similar al aumento observado en estudios de base poblacional sobre la ITU, que han demostrado un incremento de 10 veces la incidencia de ITU en los no circuncidados en comparación con los lactantes varones circuncidados durante el primer año de la vida²².

La definición de ITU empleada en este estudio fue más conservadora que en estudios previos, que generalmente han utilizado la cifra de $\geq 10,000$ ufc/ml a partir de una muestra obtenida por sondaje como valor límite. Hoberman et al¹⁷ estudiaron a pacientes con un crecimiento entre 10,000 y 50,000 ufc/ml empleando análisis de orina potenciado, una forma sensible de análisis de orina que incluye el recuento celular con hemocitómetro y tinción de Gram de la orina no centrifugada. Una pro-

porción importante de lactantes con crecimiento bacteriano en la orina entre 10,000 y 50,000 ufc/ml en el cultivo tenían un análisis de orina potenciado normal y estos pacientes pueden tener una bacteriuria asintomática. El análisis de orina potenciado no se empleó de forma rutinaria en los centros participantes en el presente estudio; sin embargo, empleamos el análisis de orina para intentar diferenciar entre la infección aguda y la bacteriuria asintomática en los lactantes con recuentos bacterianos bajos. En cualquier caso, los resultados globales del estudio habrían sido similares tanto si hubiéramos elegido valores límite de 10,000 o de 50,000 ufc/ml, sin criterios de análisis de orina, para la definición de ITU.

Los hallazgos aquí descritos pueden tener una cierta repercusión en los esfuerzos por definir los criterios de riesgo bajo para el estudio de la fiebre en lactantes pequeños. Actualmente, estar circuncidado se puede considerar en la toma de decisiones respecto al tratamiento, aunque no se incluía entre los factores de riesgo de IBG descritos en relevantes estudios previos¹⁻⁴. Encontramos que la circuncisión a menudo no estaba documentada en las historias clínicas de los pacientes perdidos para el seguimiento y revisados para este estudio. Aunque puede resultar aceptable en poblaciones con tasas de circuncisión elevadas, estos protocolos pueden no resultar lo suficientemente sensibles en otras situaciones. Un grupo de Pittsburgh ha propuesto recientemente añadir el análisis de orina potenciado a los protocolos anteriores para reducir la probabilidad de perder una ITU, y han descrito una sensibilidad del 100% para la infección bacteriana grave con esta pauta⁶. La especificidad del análisis de orina potenciado y el efecto de esta pauta sobre los resultados falsamente positivos del cribado requiere la realización de nuevos estudios. Sin embargo, dado el aumento superior a 10 veces del riesgo de ITU, cuando se estudia un lactante varón no circuncidado de ≤ 60 días de vida con fiebre, puede resultar apropiada una pauta de cribado más conservadora, como el análisis de orina potenciado, o quizás un tratamiento empírico pendiente de los cultivos si no se dispone del análisis de orina potenciado.

Otros factores valorados en este estudio proporcionan una información adicional sobre el riesgo de ITU. El grado de la fiebre se asoció con el riesgo de ITU, como se ha observado en estudios previos de la IBG²³. El aumento del riesgo de ITU en mujeres en comparación con los varones circuncidados no fue estadísticamente significativo, aunque podría haber alcanzado significación con un tamaño mayor de la muestra. De forma similar, la diferencia de la tasa de ITU entre los lactantes de 28 días y más pequeños en comparación con los lactantes de más edad se acercó a la significación estadística. Los niños de raza blanca no tuvieron un riesgo aumentado de ITU en este estudio, lo que resulta diferente de 2 estudios previos que evaluaron a lactantes y niños pequeños^{10,11}. Este contraste puede representar la eliminación de un sesgo de selección en este estudio o la aparición de diferencias en la fisiopatología de la ITU entre los lactantes más pequeños frente a los lactantes mayores y los niños pequeños. Algunos estudios han identificado antígenos del grupo sanguíneo de Lewis secretados en el tracto urinario que parecen reducir la adherencia bacteriana; la falta de estos antígenos se ha asociado con un riesgo aumentado de ITU en mujeres y niñas de raza

blanca^{24,25}. La secreción de estos antígenos no empieza hasta después de los primeros 2 meses de vida y esto puede suponer la ausencia de asociación entre raza e ITU en los lactantes pequeños en comparación con los niños mayores²⁶.

Hubo varias posibles limitaciones en este estudio. Una tercera parte de los lactantes elegibles no fueron incluidos y los pacientes perdidos tuvieron una tasa menor de ITU que los lactantes incluidos. La mayor parte de estas diferencias se debió al distinto reclutamiento en lugares con un riesgo menor de ITU en su población. Es imposible incluir en el análisis a los lactantes perdidos, ya que no es fiable disponer retrospectivamente de variables clave, como la circuncisión o no y el grado de la enfermedad. Sin embargo, es improbable que el sesgo de selección haya afectado de forma significativa a los resultados principales del estudio, ya que el posible sesgo de selección del estudio también se habría asociado fuertemente con los predictores de interés, como la circuncisión o no. Por ejemplo, asumiendo el caso extremo de que no hubiera ocurrido ninguna ITU entre los varones no circuncidados que se perdieron para el seguimiento del estudio, la OR para la ITU debida a la no circuncisión globalmente habría sido de 7,2 (IC del 95%, 3,6-14,6) (datos no mostrados). Otra posible limitación fue la falta de inclusión fuera de la estación de bronquiolitis, que fue determinada por el diseño original del estudio. No se conoce que el riesgo de ITU cambie de forma estacional y no tenemos una hipótesis biológica para esta asociación, por lo que no hay ningún motivo para sospechar que esto supondría un sesgo, aunque no se puede excluir con los datos presentes. Finalmente, todos los lactantes fueron incluidos en un SU y los resultados pueden no ser generalizables a otros ámbitos clínicos. Los resultados recientes de una amplia red de investigación sobre consultas pediátricas ambulatorias sugiere que puede haber diferencias notables en la tasa de IBG entre los lactantes evaluados en una consulta o en un SU^{27,28}.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que no estar circuncidado y el grado de la fiebre se asocian con un riesgo aumentado de ITU en lactantes pequeños atendidos por esta circunstancia en un SU. Los varones no circuncidados con fiebre tienen un riesgo especialmente alto de ITU y pueden precisar una pauta de estudio diagnóstico y tratamiento diferente.

AGRADECIMIENTOS

Otros miembros del Multicenter RSV-SBI Study Group que se incluyen a continuación:

Melanie Stein-Etess, DO, Roy Vega, MD, Michael Bachman, MD, y Cara Mayerson, DO, de los Departments of Pediatrics and Emergency Medicine, Long Island Jewish Hospital-Schneider Children's Hospital, New Hyde Park, NY.

El Dr. Stein está ahora en los Departments of Pediatrics and Emergency Medicine, New York University School of Medicine/Bellevue Hospital Center, New York, NY.

Nancy Fefferman, MD, del Department of Radiology, New York University School of Medicine/Bellevue Hospital Center, New York, NY.

Cynthia Jacobstein, MD, del Department of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA.

Conflictos de interés: Los autores no tienen intereses comerciales o económicos con ningún producto o con las empresas citadas en el artículo.

Financiación o apoyo económico: Este estudio fue financiado en parte por becas de investigación de Roche Pharmaceuticals y Medimmune Pharmaceuticals.

Las pruebas de RSV Rapid Immunoassay empleadas en el Bellevue Hospital Center fueron proporcionadas por Sanofi.Pharmaeutical.

Este estudio también fue financiado en parte por la beca GCRC NIH NCRR # M01 RR00096.

BIBLIOGRAFÍA

- 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; 107:855-60.
- Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993;329:1437-41.
- 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;120:22-7.
- 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;94:390-6.
- Crain EF, Gershon JC. Urinary tract infection in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics*. 1990;86: 363-7.
- 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;108:866-71.
- Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infections. *Arch Dis Child*. 1983;58:963-9.
- Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infection in young infants. *Pediatrics*. 1982;69:409-12.
- Dayan PS, Hanson E, Bennett JE, Langsam D, Miller SZ. Clinical course of urinary tract infection in infants younger than 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:85-8.
- Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 1999;104 (5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/5/e54
- Dayan PS, Bennett J, Best R, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants ≤ 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18:12-4.
- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. 1998;102(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/2/e16
- Hoberman A, Chao H, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993;123: 17-23.
- Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al, for the Multicenter RSV-SBI Study Group for the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728-34.
- McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70:802-9.
- Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:11-7.
- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charnon M. Pyuria and bacteruria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr*. 1994; 124:513-9.
- Efron B, Gong G. A leisurely look at the bootstrap, the jackknife and cross-validation. *Am Stat*. 1983;37:36-48.

19. Efron B, Tibshirani R. Statistical data analysis in the computer age. *Science*. 1991;253:390-5.
20. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49:1373-9.
21. Lin D, Huang S, Lin C, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics*. 2000;105(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/2/e20
22. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*. 1986;78:96-9.
23. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108:311-6.
24. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med*. 1989;320:773-7.
25. Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, Svanborg Eden C. Secretory state and renal scarring in girls with recurrent pyelonephritis. *FEMS Microbiol Immunol*. 1989;47:371-6.
26. Jantausch BA, Criss VR, O'Donnell R, et al. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr*. 1994;124:863-8.
27. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, et al. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:44-54.
28. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig JA, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004;291:1203-12.