

El tratamiento precoz de la pielonefritis aguda en niños no reduce las cicatrices renales: datos de los ensayos IRIS

Ian K. Hewitt, MBBS, FRACP^a, Pietro Zucchetta, MD^b, Luca Rigon, MD^c, Francesca Maschio, MD^d, Pier Paolo Molinari, MD^e, Lisanna Tomasi, MD^f, Antonella Toffolo, MD^g, Luigi Pavanello, MD^h, Carlo Crivellaro, MDⁱ, Stefano Bellato, MD^j, y Giovanni Montini, MD^k

OBJETIVOS: Para lactantes y niños pequeños febriles con sospecha de una infección del tracto urinario la recomendación de la American Academy of Pediatrics es un tratamiento antibiótico precoz, administrado por vía parenteral si el estado del niño parece tóxico. Como apoyo de esta recomendación, cita los datos que sugieren que el retraso del tratamiento de la pielonefritis aguda aumenta el riesgo de lesión renal. Puesto que dicho riesgo no está bien definido, investigamos la presencia de cicatrices renales en niños asociadas con un retraso en comparación con un tratamiento precoz de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS: Los hallazgos de la investigación se derivan de dos estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, controlados, el IRIS 1 y 2, cuyas principales variables analizadas fueron el tratamiento antibiótico inicial y la profilaxis ulterior, respectivamente. A partir de ambos estudios, seleccionamos a 287 niños con pielonefritis confirmada en una gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99m (DMSA), efectuada en la fase aguda, y una gammagrafía repetida para detectar la presencia de cicatrices renales 12 meses más tarde. Los niños tenían un mes a < 7 años de edad cuando presentaron su primer episodio reconocido de pielonefritis aguda en el noreste de Italia.

RESULTADOS: El retraso progresivo del tratamiento antibiótico de la pielonefritis aguda desde < 1 a ≥ 5 días después del inicio de la fiebre no se asoció con un aumento significativo del riesgo de cicatrices observadas en la gammagrafía DMSA ulterior, efectua-

da un año más tarde. El riesgo de cicatrices permaneció relativamente constante en $30,7 \pm 7\%$ (odds ratio 0,99; intervalo de confianza del 95%, 0,65 a 1,51, $p = 0,45$). Los índices clínicos y de laboratorio de inflamación fueron comparables en todos los grupos al igual que la incidencia de reflujo vesicoureteral.

CONCLUSIONES: El tratamiento precoz de la pielonefritis aguda en lactantes y niños pequeños no produjo efectos significativos sobre la incidencia de cicatrices renales ulteriores. Además, cuando los lactantes y niños pequeños se compararon con niños más mayores, no se observaron diferencias significativas en la tasa de cicatrices después de pielonefritis aguda.

Las cicatrices renales son un desenlace frecuente de la pielonefritis aguda en niños¹⁻³, considerándose en la actualidad que la infección del tracto urinario (ITU) es la infección bacteriana grave más frecuente que se presenta en los primeros meses de vida y en la primera infancia en el mundo desarrollado⁴. Los efectos adversos a largo plazo de la ITU, como la hipertensión, proteinuria y posibilidad de insuficiencia renal crónica, son secundarios a la presencia de cicatrices⁵. La American Academy of Pediatrics reveló que la población con mayor riesgo de presentar lesión renal debida a ITU son los lactantes y niños pequeños con esta infección asociada a fiebre⁶. En su recomendación primaria expresa su preocupación relativa a cualquier retraso en el diagnóstico y tratamiento de la ITU febril, citando datos clínicos y experimentales que respaldan el concepto de que un retraso del tratamiento de la pielonefritis aguda aumenta el riesgo de lesión renal^{7,8}. Los dos estudios citados por la Academy incluyen un reducido número de niños, son retrospectivos y adolecen de diversas limitaciones. En el artículo publicado sobre el primer estudio⁷, es evidente que no se efectúa un análisis estadístico que respalte sus afirmaciones y en el segundo⁸ no se proporciona información sobre la selección de pacientes y el diagnóstico de pielonefritis no está bien definido.

El presente estudio es el primero que examina en profundidad el problema del retraso de tratamiento de la pielonefritis aguda como factor de riesgo de cicatrices renales posteriores e incluye una extensa cohorte de niños que presentaron un primer episodio reconocido de pielonefritis aguda.

^aDepartment of Pediatric Nephrology, Princess Margaret Hospital, Perth, Australia; Departments of ^bNuclear Medicine and ^cPediatric Nephrology, Azienda Ospedaliera-University of Padua, Padua, Italia; ^dPediatric Unit, Camposampiero Hospital, Padua, Italia; ^ePediatric Unit, Mestre Hospital, Mestre, Italia; ^fPediatric Unit, Bologna General Hospital, Bolonia, Italia; ^gPediatric Unit, Motta di Livenza Hospital, Livenza, Italia; ^hPediatric Unit, Castelfranco Hospital, Castelfranco, Italia; ⁱPediatric Unit, Chioggia Hospital, Chioggia, Italia; ^jPediatric Unit, Arzignano Hospital, Arzignano, Italia. ^kNephrology, Dialysis and transplant Unit, Pediatric Department, Azienda Ospedaliera di Padova, Padua, Italia.

Correspondencia: Giovanni Montini, MD, Nephrology, Dialysis, and Transplant Unit, Pediatric Department, Azienda Ospedaliera di Padova, Via Giustiniani, 3, 35128 Padua, Italia.

Correo electrónico: montini@pediatria.unipd.it

MÉTODOS

Grupo de estudio

Como parte de dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados, abiertos, de grupos paralelos, el IRIS 1 y 2 (Italian Renal Infection Study Group), en niños que presentaron un primer episodio documentado de pielonefritis aguda en el noreste de Italia, identificamos a 287 niños. El IRIS 1⁹ abordó el tratamiento antibiótico de la infección inicial, asignando aleatoriamente a los niños a tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral (50 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas durante 10 días) o ceftriaxona (50 mg/kg/día en una dosis única durante 3 días) por vía parenteral, seguido de amoxicilina-ácido clavulánico (50 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas durante 7 días) por vía oral. Esto tuvo lugar entre junio de 2000 y julio de 2005. El IRIS 2¹⁰ fue un ensayo sobre profilaxis antibiótica comparado con ningún tratamiento en un seguimiento completado en agosto de 2006. Todos los pacientes se reevaluaron según lo establecido en el protocolo a las 72 h de iniciar el tratamiento antibiótico mediante microscopía y cultivo de orina al igual que un hemograma completo y los índices de inflamación.

Ambos protocolos de estudio se registraron en www.clinicaltrials.com y fueron aprobados por los comités de investigación de cada uno de los 28 centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de todos los participantes.

Los niños reclutados en el IRIS 1 y 2 tenían un mes a <7 años de edad en el momento del primer episodio reconocido de pielonefritis aguda. El diagnóstico se basó en: 1) infección confirmada del tracto urinario con un recuento de leucocitos ≥ 25/mm³ (1+ en una prueba de la tira) y el crecimiento de un microorganismo ≥ 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en dos pruebas consecutivas concordantes; al igual que, como mínimo, dos de los criterios mencionados más adelante. 2) Fiebre ≥ 38 °C (en los 6 primeros meses de vida, la fiebre no fue un criterio esencial). 3) Índices de inflamación en las 48 primeras horas: velocidad de sedimentación ≥ 30 mm/h y/o proteína C reactiva ≥ tres veces los límites superiores de los valores normales. 4) Recuento de neutrófilos > valores normales para la edad¹¹. Aunque todos los niños reclutados en ambos estudios se consideraron para la inclusión, este análisis se limitó a los niños de ambos estudios con una gammagrafía DMSA positiva efectuada en la fase aguda en un plazo de 10 días desde el inicio del tratamiento antibiótico, y con una gammagrafía de seguimiento efectuada 12 meses más tarde. Este procedimiento se considera el patrón oro para establecer el diagnóstico de pielonefritis aguda y cicatrices renales¹². Además, en todos los niños se requirió una ecografía prenatal con resultados normales.

Los criterios de exclusión incluyeron: aclaramiento de creatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m² (fórmula de Schwartz¹³), anomalías renales y/u urológicas documentadas y administración previa de antibióticos para este episodio de infección.

Procedimientos y gammagrafía

A partir de los padres se obtuvo una anamnesis detallada de acuerdo con el protocolo, en la que se documentó la duración de la fiebre antes del ingreso. En niños tratados con antibióticos se

obtuvo una muestra de orina. La gammagrafía DMSA se obtuvo en la fase aguda para confirmar la pielonefritis aguda, con una gammagrafía adicional efectuada 12 meses más tarde para evaluar la presencia o ausencia de cicatrices en el lugar de la infección documentada previamente.

La gammagrafía renal estática se efectuó como se ha descrito previamente¹⁴. En la primera gammagrafía, las áreas focales o difusas de disminución de la captación, sin pruebas de pérdida cortical, se consideraron indicativas de pielonefritis aguda. Las cicatrices renales observadas en el segundo procedimiento de diagnóstico por la imagen se definieron como disminución de la captación con distorsión del contorno o adelgazamiento cortical con una pérdida del volumen parenquimatoso en la región de la pielonefritis aguda previa. Interpretaron las gammagrafías independientemente dos médicos especialistas en medicina nuclear y enmascarados para los resultados de los pacientes. Las discrepancias, que se produjeron en el 10,5% de los casos, se resolvieron mediante discusión entre ambos evaluadores.

Estadística

Todos los cálculos estadísticos se efectuaron con el programa Stata versión 8.1. Los resultados se documentan como medias ± DE para variables continuas, y para variables categóricas, se usan porcentajes. Las diferencias entre grupos en las variables continuas se analizaron mediante la prueba de la t de Student y un análisis de una vía de la varianza; las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de la χ² de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Puesto que los datos se derivaron de dos estudios multicéntricos, prospectivos, controlados, para el análisis estadístico se procedió del modo siguiente: se efectuó un análisis univariado de todas las variables individuales consideradas en el estudio; los datos se estratificaron para la duración de la fiebre en días antes del tratamiento con el objetivo de evaluar la homogeneidad de la estratificación. El análisis bivariado se efectuó para evaluar la relación de las variables independientes (entre las que la variable principal fue la duración de la fiebre) siendo la variable dependiente las pruebas de cicatrización en la gammagrafía DMSA efectuada a los 12 meses; los coeficientes de correlación se calcularon para todas las variables determinadas en busca de pruebas de colinealidad; se efectuaron modelos de regresión logística para calcular las odds ratios con un interés particular por las variables afectadas por la duración de la fiebre antes del tratamiento antibiótico. Todos los valores de p son bilaterales (dos colas).

RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de selección, se identificó un total de 298 niños. Las exclusiones posteriores incluyeron a cinco pacientes en los que no estaba clara la duración exacta de la fiebre antes del inicio del tratamiento, y otros seis pacientes en los que se consideró que presentaban una nueva cicatriz que no se correspondía con el lugar de la pielonefritis original. Esto dejó 287 niños (198 niñas y 89 niños, edad media 15 meses)

TABLA 1. Riesgo de cicatrices relacionadas con la duración de la fiebre antes del tratamiento antibiótico en pacientes de 1-< 7 años de edad en el momento de la pielonefritis aguda

Duración de la fiebre antes del tratamiento con antibiótico (días)	Momento de la gammagrafía DMSA inicial en relación con la antibioterapia (días), media ± DE	Gammagrafía DMSA a los 12 meses, n	Gammagrafía DMSA con cicatrices, n (%)	Duración de la fiebre después del tratamiento con antibióticos (días), media ± DE
< 1	5,3 ± 2,5	43	15 (35)	1,8 ± 0,9
1	5,2 ± 2,3	88	24 (27)	1,7 ± 1,1
2	4,6 ± 2,2	61	24 (39)	1,5 ± 0,9
3	4,2 ± 1,9	30	7 (23)	1,7 ± 0,9
4	4,2 ± 2,5	26	7 (27)	1,4 ± 0,5
≥ 5	4,3 ± 2,3	39	12 (31)	1,5 ± 1,6
Total	4,7 ± 2,6	287	89 (31)	1,6 ± 0,9

DE: desviación estándar; DMSA: gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99m.

TABLA 2. Riesgo de cicatrices relacionadas con la edad en pacientes de 1- < 7 años de edad en el momento de la pielonefritis aguda

Edad	Pacientes n	Cicatrices, n (%)
1-6 meses	110	39 (35)
7-12 meses	74	16 (22)
13-18 meses	32	10 (31)
19-24 meses	23	6 (26)
24 meses- < 7 años	48	18 (38)
Total	287	89 (31)

que cumplieron todos los criterios y por consiguiente se incluyeron en el análisis. El tratamiento de la infección aguda fue el siguiente: amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral durante 10 días en 149 niños y ceftriaxona parenteral inicial durante 3 días, seguido de amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral durante 7 días en 138 niños. En más del 90% de los cultivos de orina el patógeno responsable fue *Escherichia coli*. La tasa de esterilización de la orina fue comparable entre ambos grupos de tratamiento (99%) al igual que la resistencia antibiótica.

Cuando se evaluó a todos los niños en busca de la presencia de cicatrices en la gammagrafía DMSA en el lugar de la pielonefritis documentada en el estudio agudo, no se identificaron diferencias significativas en la incidencia de cicatrices con un retraso progresivo en el inicio del tratamiento antibiótico desde < 1 a ≥ 5 días tras el inicio de la fiebre (tasa de cicatrización 30,7 ± 7,0%, *odds ratio* 0,99; intervalo de confianza del 95% 0,65 a 1,51, $p = 0,97$) (tabla 1).

Cuando el análisis se limitó a los 227 niños de un mes a dos años de edad en el momento de la pielonefritis, se obtuvieron resultados similares (tasa de cicatrización 30,4 ± 4,9%, *odds ratio* 1,35; intervalo de confianza del 95%, 0,62 a 2,94, $p = 0,45$). Por último, dividimos a los niños en cuatro cuartiles de edad para los 2 primeros años y un quinto grupo de 2- < 7 años de edad, sin que se observara un patrón de mayor cicatrización en el análisis estadístico en relación con la edad ($p = 0,19$) (tabla 2).

Cuando evaluamos la gravedad de la enfermedad utilizando los índices de inflamación (tabla 3), la fiebre en el momento del ingreso fue similar para todos los grupos al igual que el recuento total de leucocitos. Se observó una disminución modesta del recuento de neutrófilos en niños con fiebre durante 4 o más días antes del tratamiento pero no alcanzó significación estadística ($p = 0,08$). Se observó un aumento sistemático de la pro-

teína C reactiva pero no se demostraron diferencias significativas con el retraso del tratamiento, mientras que para la velocidad de sedimentación se demostró un aumento significativo con una duración creciente de la enfermedad ($p = 0,02$).

A pesar de su eficacia en la resolución de la fiebre, una media de 1,6 ± 0,1 días después de la administración, el tratamiento antibiótico precoz no redujo significativamente la cicatrización ulterior (tabla 1).

DISCUSIÓN

En los estudios publicados y las directrices clínicas basadas en la evidencia divulgadas se sostiene la opinión prácticamente universal de que el tratamiento precoz y agresivo de la pielonefritis aguda en niños, en particular en los muy pequeños, es esencial para reducir la frecuencia y grado ulterior de cicatrices renales¹⁵⁻²⁰.

Las directrices de práctica clínica más recientes, divulgadas por la American Academy of Pediatrics⁶, recomiendan la administración precoz de antibióticos por vía oral o intravenosa en lactantes y niños pequeños con infecciones del tracto urinario o pielonefritis sospechadas o demostradas. Como evidencia que lo corrobora, se citan dos artículos en los que se puede leer “los datos clínicos y experimentales respaldan el concepto de que el retraso en la instauración de un tratamiento apropiado de la pielonefritis aguda aumenta el riesgo de lesión renal”.

Ambos artículos son revisiones retrospectivas de las historias clínicas con un número limitado de pacientes. El primero⁷ identifica a 37 niños durante un período de 15 años en los que se consideró que presentaban cicatrices después de pielonefritis o fiebre de origen desconocido. No se proporcionan detalles suficientes y no se efectúan análisis estadísticos que respalden la afirmación de los autores de que “los episodios de pielonefritis aguda deben tratarse precoz y agresivamente para prevenir las cicatrices renales”. El segundo artículo⁸ describe a 52 niños de 1-12 años de edad, sin proporcionar información sobre la selección de pacientes, entre los que se efectuó una tentativa de determinar cuándo se iniciaron por primera vez las infecciones del tracto urinario, basada en la descripción de la sintomatología por parte de los padres, y con una definición poco clara del diagnóstico de pielonefritis aguda. Más recientemente, en un estudio prospectivo, a gran escala, sobre tratamiento oral comparado con intravenoso de las infecciones del tracto urinario en niños pequeños febriles, Hoberman et

TABLA 3. Índices de inflamación para todos los pacientes

Duración de la fiebre (días [n = 287])	Fiebre en el debut (°C [n = 287]), media ± DE	Recuento de leucocitos (células por ml [n = 282]), media ± DE	Recuento de neutrófilos (células por ml [n = 231]), media ± DE	VSG (mm/h [n = 134]), media ± DE	Nivel de PCR (n = 277), media ± DE*
< 1	38,8 ± 0,7	18.171 ± 6.639	11.067 ± 4.526	54 ± 23	22 ± 22
1	38,9 ± 0,9	18.452 ± 6.890	11.953 ± 6.073	60 ± 28	20 ± 30
2	38,7 ± 0,9	19.778 ± 7.116	12.298 ± 5.002	69 ± 27	25 ± 17
3	38,9 ± 0,8	19.360 ± 7.840	12.646 ± 6.516	75 ± 31	24 ± 12
4	38,8 ± 0,8	15.568 ± 3.698	8.946 ± 2.804	81 ± 18	27 ± 23
≥ 5	38,8 ± 0,8	18.215 ± 7.593	10.015 ± 4.387	79 ± 35	21 ± 13
Valor de p	0,76	0,20	0,08	0,02	0,64

*El valor de proteína C reactiva se estandarizó para el límite superior de lo normal de los diferentes laboratorios que efectuaron la prueba; es decir, 22 significa que la PCR fue 22 veces el límite superior del intervalo de normalidad. Los valores se proporcionan como medias ± DE.
DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

al documentaron una incidencia ligeramente mayor pero no significativa de cicatrices entre los que se presentaron para tratamiento después de, como mínimo, 24 h de fiebre comparado con aquellos cuya presentación fue más precoz. Los autores indicaron que sus hallazgos eran “congruentes con la opinión prevaleciente de que las cicatrices son más frecuentes cuando se produce un retraso en el inicio del tratamiento o cuando la respuesta a éste es lenta”²¹. En ausencia de evidencias científicas apropiadas, las razones adicionales para la aceptación incondicional de que un tratamiento antibiótico precoz reduce las cicatrices ulteriores proceden de diversas fuentes: su eficacia al favorecer un restablecimiento clínico rápido, datos de laboratorio que demuestran una reducción precoz de las citocinas inflamatorias^{22,23} y un número limitado de estudios en animales que indican que el tratamiento antibiótico precoz < 14 h después de la infección renal directa puede prevenir una inflamación significativa y las cicatrices ulteriores^{24,25}.

El presente estudio, que incluye un elevado número de pacientes, es la primera investigación que ha efectuado un examen detallado por lo que respecta a si el retraso en la instauración de un tratamiento apropiado de la pielonefritis aguda aumenta el riesgo de lesión renal. Cuando se estratificó a los niños según la duración de la enfermedad (determinada por la duración de la fiebre) antes del inicio de los antibióticos, no se identificaron diferencias significativas en la tasa de cicatrices observadas en la gammagrafía DMSA efectuada 12 meses más tarde (tabla 1). Además, dada la opinión difundida de que los lactantes y niños pequeños corren un mayor riesgo, un análisis por separado de los pacientes de un mes a 2 años de edad deparó resultados similares, sin diferencias significativas relacionadas con el retraso del tratamiento. Igualmente, para los diversos grupos de edad, la tasa global de cicatrices también fue independiente del momento del tratamiento (tabla 2). Los índices clínicos y de laboratorio de inflamación respaldan una gravedad similar de la pielonefritis en todos los grupos (tabla 3). Sólo para la velocidad de sedimentación se demostró un aumento significativo de los valores con la duración de la enfermedad ($p = 0,02$), mientras que para los de proteína C reactiva se identificó un aumento constante, sin un cambio significativo relacionado con la duración de la fiebre. Estos resultados proporcionan pruebas adicionales del efecto del retraso del tratamiento en los diferentes grupos. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda cuya semivida es breve (19 h) y aumenta precozmente tras el inicio de inflamación mientras que disminuye rápidamente tras su resolución. La velocidad de sedimentación aumenta mucho menos rápidamente y su normalización requiere varios días aun cuando la inflamación haya mejorado^{26,27}.

Los beneficios demostrados después del inicio del tratamiento antibiótico fueron la erradicación de la infección en todos los casos, y el tiempo hasta la resolución de la fiebre, que permaneció relativamente constante en todos los grupos ($1,6 \pm 0,1$ días) (tabla 1). No se observó una diferencia significativa en la incidencia de cicatrices en relación con la elección de la clase de antibiótico y vía de administración⁹. Debido a estos hallazgos, continuaremos recomendando un tratamiento inmediato de las infecciones febris del tracto urinario para contribuir a un restablecimiento rápido de la enfermedad agu-

da, al mismo tiempo que destacaríamos que consideramos que el tratamiento antibiótico precoz no es eficaz en la reducción de una lesión renal posterior. Esta actitud permite una disminución significativa de la sensación de urgencia y la ansiedad asociada, experimentada por la familia en caso de recidiva sospechada o de episodios febres agudos posteriores. Una experiencia frecuente de los profesionales sanitarios que atienden a niños pequeños con infecciones del tracto urinario es ver cómo los padres se apresuran a acudir al servicio de urgencias o al médico al cabo de pocas horas del inicio de la fiebre después de haber recibido el consejo de que, para evitar una lesión renal, es esencial un tratamiento precoz de la pielonefritis recurrente. Recordamos que es posible aconsejar una estrategia menos urgente para un niño con fiebre que, por lo demás, parece encontrarse bien, aun cuando se corra el riesgo de infección recurrente del tracto urinario. Están disponibles numerosos estudios efectuados en la población pediátrica que abordan el tratamiento de la pielonefritis aguda comparando diferentes antibióticos, modos y duración de la administración. En prácticamente todos estos estudios, el resultado desde un punto de vista de la lesión renal es similar en los diferentes grupos, lo que propicia la presunción de que todos los antimicrobianos confieren la misma eficacia en la reducción de las cicatrices secundarias a la pielonefritis aguda, que afectan a alrededor del 30% de los casos.

Este estudio adolece de una limitación, es decir, la incertidumbre del momento exacto del inicio de la infección. Lo más parecido que pudimos obtener fue documentar con exactitud el momento del inicio de los síntomas con pruebas adicionales proporcionadas por el curso cronológico de los valores de los reactantes de fase aguda.

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio refleja con precisión la situación clínica en la que un niño se presenta con un estado febril y malestar, asociado a síntomas que sugieren pielonefritis aguda. En este punto de tiempo, con el proceso inflamatorio establecido, parece ser que los antibióticos no son eficaces para reducir las cicatrices renales, por lo que se requiere investigación adicional que examine otras alternativas de tratamiento, como el uso de esteroides u otros fármacos antiinflamatorios o la evaluación del papel de los factores genéticos que podrían predisponer a la formación de cicatrices.

CONCLUSIONES

El tratamiento precoz de la pielonefritis aguda en lactantes y niños pequeños no produjo un efecto significativo sobre la incidencia de cicatrices renales posteriores. Además, no se identificó una diferencia significativa en la tasa de cicatrices después de la enfermedad cuando los lactantes y niños pequeños se compararon con los más mayores.

AGRADECIMIENTOS

La financiación vino de la Región del Véneto (proyecto de investigación 40/01) y asociación Il Sogno di Stefano.

Participantes en los estudios IRIS 1 y 2: I. Marella, A. Budini (Adria); L. Marcazzò, S. Bellato (Arzignano); G. Audino, G. Picco (Bassano); P. Colleselli, D. Scorrano (Belluno); L. Pava-

nello (Castelfranco); C. Crivellaro (Chioggia); G. Cattarozzi, M. Pitter, A. Ballan (Dolo/Mirano); F. Rossetti, V. Cannella (Este/Monselice); G. Svaluto-Moreolo, V. Caddia (Feltre); G. Pozzan, F. Maschio (Mestre); P. Brisotto, N. Crema, S. Breseghezza (Montebelluna); P. Luxardo, A. Toffolo (Oderzo); G. Zanchello, G. Montini, L. Murer, C. Carasi, B. Andreetta, S. Co-macchio, L. Rigon, S. Sartori, L. Tomasi, R. Pertile, D. Gobber (epidemiólogo), A. Ponsoni (estadístico) (Padua); A. Truini (Piove di Sacco); P.G. Flora, M. Ranieri (San Donà); R. Dall'A-mico, L. Donello (Thiene); G. Marcer, S. Zanchetta (Soave); M. del Majno, M. Gheno (Venecia); P. Biban, P. Fortunati (Verona-Borgo Trento); M.G. Santangelo, O. Giancesini (Vicenza); A. Corsini (Bentivoglio); P.P. Molinari (Bologna); A. Zucchini (Faenza/Lugo); A. Venturolli (Forlì); L. Serra (Imola); L. Casadio (Ravenna); M. Principi (Macerata); M. Pitschiller, W. Cas-sar (Bolzano); M. de Marini, G. Crescenzi (Cuneo).

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a todos los miem-bros del grupo IRIS (Italian Renal Infection Study) que hicieron posible la realización de este estudio, al igual que al Dr. Andrea Ponsoni por su análisis estadístico. Nuestra particular gratitud a la Dra. Daniela Gobber (epidemióloga), que, lamentablemente, falleció 2 años atrás.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child*. 1994;70(2):111-5.
2. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, et al. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercapto-succinic acid scintigraphy. *J Pediatr*. 1996;129(6):815-20.
3. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermilliod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*. 1997;349(9044):17-9.
4. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(1):85-8.
5. Schlaeger TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs*. 2001;3(3):219-27.
6. American Academy of Pediatrics: Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
7. Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol*. 1983;129(6):1190-4.
8. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ*. 1994;308(6938):1193-6.
9. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. The IRIS 1 study of antibiotic treatment of pyelonephritis in children: a multicenter randomized controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007;335(7616):386-8.
10. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. En prensa.
11. Nathan DG, Orkin S, Look AT, Ginsburg D. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5.^a ed. Filadelfia, PA: Saunders; 2003.
12. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(1):108-20.
13. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259-63.
14. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, et al. Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):BP37-41.
15. Linshaw AM. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol*. 1999;17(6):383-95.
16. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1043-53.
17. Jodal U. The natural history of bacturia in childhood. *Infect Dis Clin North Am*. 1987;1(4):713-29.
18. Bartkowski DP. Recognizing UTIs in infants and children: early treatment prevents permanent damage. *Postgrad Med*. 2001;109(1):171-2, 177-81.
19. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(2):115-8.
20. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, UTI Guideline Team: Evidence-based clinical practice guideline for the management of first time urinary tract infection in children 12 years of age or less [consultado 3/7/2008]. Disponible en: www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/uti.htm
21. 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):79-86.
22. Jantausch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(3-4):236-40.
23. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arrietta A. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(6):1060-3.
24. Slotki IN, Asscher AW. Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. *Nephron*. 1982;30(3):262-8.
25. Glauer MP, Meylan P, Bille J. The inflammatory response and tissue damage. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(4):615-22.
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
27. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.