



MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL  
BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA.  
ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE CASOS-CONTROL.

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2018-2019

**Autora:** Eva García Torres

**Tutor:** Jesús Lucas García

**Servicio:** Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón







**TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO DEL TFG: MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE CASOS-CONTROL.**

**ALUMNO/A:** EVA GARCÍA TORRES  
**DNI:** 20908551X

**PROFESOR/A TUTOR/A:** JESÚS LUCAS GARCÍA

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## **ABREVIATURAS**

### **Castellano/English:**

PNFA: Pielonefritis focal bacteriana aguda / Acute focal bacterial pyelonephritis

PNA: Pielonefritis aguda / Acute pyelonephritis

PCR: Proteína C Reactiva/ C Reactive Protein

PCT: Procalcitonina/ Procalcitonin

IQR: Intervalo intercuartil/ Interquartile range

RVU: Reflujo vesicoureteral/ Vesicoureteral reflux

## 1. ABSTRACT

**Introduction:** Acute focal bacterial pyelonephritis (PNFA) is a severe pediatric infection which implies a grave renal parenchymal damage. Although its diagnostic criteria are well established, it is remarkable the lack of bibliography about predictive markers for its development which would facilitate this entity's management.

**Objectives:** To assess the existence of factors, both clinical and analytical, such as predictive tools related to acute focal bacterial pyelonephritis in pediatric patients. Identify clinical or analytical markers associated with the development of renal scars in patients with acute focal bacterial pyelonephritis.

**Methods:** Multicentric case-control retrospective study of 158 clinical records of patients from 1 month to 14 years admitted to Pediatrics of the Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinaros, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia between 2010 and 2018 diagnosed with acute focal bacterial pyelonephritis the case group and acute pyelonephritis the control group.

**Results:** The clinical-analytical characteristics of patients with PNFA agree with those described in the literature. In the univariate analysis exists a significant association between urological malformations ( $p=0,046$ ), neutrophilia ( $p=0,043$ ), elevation of PCT ( $p=0,009$ ) and bacteremia ( $p=0,007$ ) with PNFA. In the multivariate analysis only urological malformations are significant ( $p=0,047$ ) and PCT is in the limit of significance ( $p=0,064$ ). The presence of urological malformations implies a significant association (OR:7) ( $p=0,019$ ) with the follow-up pathological DMSA among patients with PNFA.

**Conclusions:** The presence of urological malformations, neutrophilia, elevation of Procalcitonin and bacteremia are markers associated with the early diagnosis of acute focal bacterial pyelonephritis. Among patients with PNFA the presence of urological malformations implies an Odds Ratio seven times higher for developing renal scars

**Keywords:** Acute focal bacterial pyelonephritis, acute pyelonephritis, procalcitonina, bacteremia, urological malformations.

## RESUMEN

**Introducción:** La pielonefritis focal bacteriana aguda es una infección severa pediátrica que conlleva una grave afectación del parénquima renal. A pesar de estar bien establecidos los criterios diagnósticos de esta entidad, destaca la escasa bibliografía respecto a marcadores predictivos para su desarrollo que facilitarían el manejo de esta patología.

**Objetivos:** Evaluar la existencia de factores, tanto clínicos como analíticos, como herramientas predictivas en el desarrollo de pielonefritis focal bacteriana aguda en pacientes pediátricos. Identificar marcadores clínicos o analíticos que se relacionen con el desarrollo de cicatrices renales en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de casos y controles retrospectivo de 158 historias clínicas de pacientes de 1 mes a 14 años ingresados en el servicio de Pediatría en el Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinarós, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre 2010 y 2018 diagnosticados de pielonefritis focal bacteriana aguda los casos y pielonefritis aguda los controles.

**Resultados:** Las características clínico-analíticas de los pacientes con PNFA concuerdan con los descritos en la literatura. En el análisis univariante existe una asociación significativa entre las malformaciones urológicas ( $p=0,046$ ), la neutrofilia ( $p=0,043$ ), la elevación de la PCT ( $p=0,009$ ) y la bacteriemia ( $p= 0.007$ ) con la PNFA. En el análisis multivariante solamente las malformaciones del tracto urinario son significativas ( $p=0,047$ ) y la PCT en el límite de la significación ( $p=0,064$ ). La presencia de malformaciones urológicas presenta una asociación significativa (OR: 7) ( $p=0,019$ ) con el DMSA de seguimiento patológico en los pacientes con PNFA.

**Conclusiones:** La presencia de malformaciones urológicas, la neutrofilia, la elevación de la Procalcitonina y la bacteriemia son marcadores útiles para el diagnóstico precoz de pielonefritis focal bacteriana aguda. En los pacientes diagnosticados de PNFA la presencia de malformaciones urológicas supone una Odds Ratio de 7 de presentar un DMSA de seguimiento patológico.

**Palabras clave:** Pielonefritis focal bacteriana aguda, pielonefritis aguda, procalcitonina, bacteriemia, malformaciones del tracto urológico.

## **2. EXTENDED SUMMARY**

### **INTRODUCTION AND OBJECTIVES**

Urinary tract infection is one of the most common pediatric infections. Upper urinary tract infections involve the renal parenchyma, whereas lower urinary tract infections respect it. These first ones can associate a severe renal damage and renal scars, which may cause harmful complications such as high blood pressure and chronic renal disease. Thence, its early diagnosis and treatment are of great relevance.

The diagnosis of urinary tract infection with involvement of the renal parenchyma is based on clinical criteria such high fever of sudden onset, symptoms of systemic involvement, alteration of maximum urinary osmolality after water restriction test and/or desmopressin stimulation and elevation of acute phase reactants (C-reactive protein and Procalcitonin). Vomits, flank pain and myctonal syndrome are indicative symptoms as well. As usual signs leukocytosis, pyuria and positive urine cultures are commonly found.

Within this context, there is a disease called acute focal bacterial pyelonephritis or acute focal nephronia which is unusual. It is filed as a renal infection with an inflammatory mass without liquefaction, situated between acute bacterial pyelonephritis and renal abscess which can result in serious renal damage. Due to the lack of specificity of the signs and symptoms image techniques are required for its diagnosis. The ecography is the most used technique, although it does not always provide definitive diagnosis.

Compared to acute pyelonephritis this pathology implies a more prolonged clinical course, higher inflammatory markers and an increased risk of developing renal scars. Hence, finding available, quick and effective methods that allow an early identification of this entity is of crucial importance.

Therefore, the objective of this article is to analyse the existence of factors, both clinical and analytical, such as predictive markers in the development of acute focal bacterial pyelonephritis in pediatric patients. Thus, it would be possible to carry out an early diagnosis and a more appropriate treatment strategy. As well as identify clinical or analytical markers associated with the development of renal scars in patients with acute focal bacterial pyelonephritis.

## **METHODS**

A multicentric case-control study was carried out. The study period included patients admitted to the Pediatrics service of the Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinaros, Hospital Clínico Universitario de Valencia and Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia between 2010 and 2018.

Patients from 1 month to 14 years old were included in the study, the case group diagnosed with acute focal bacterial pyelonephritis and the control group with acute pyelonephritis.

A retrospective review of 158 clinical records of patients who fulfilled the inclusion criteria was performed, considering the variables of interest. Some of these were: febrile peak, febrile seizure, flank pain, C-reactive protein, Procalcitonin and Leukocytes on admission, method of sample collection for urine culture, etiologic agent, presence of urologic malformations and type and length of antibiotic therapy.

The storage of the data was carried out in a database created with the Microsoft Office Access 2007 software. Data transmission was done through gva Conselleria de Sanitat email.

Data clean-up was carried out through the validation rules of the storage system Access as well as the validation rules of the statistical programme Stata 13.

For descriptive statistics, the median and interquartile range were performed for quantitative variables with a non-normal distribution. The mean and standard deviation were carried out for quantitative variables with a normal distribution. While for qualitative variables percentages were used.

For analytic univariate statistics Mantel-Haenszel association test and confidence interval were used. The Shapiro-Wilk normal test was performed, as well as T-student and Mann-Whitney for the analysis of quantitative variables of independent samples and Chi-Squared for the analysis of categorical variables of independent samples.

For the multivariate analysis logistic regression was applied.

## **CONCLUSIONS**

It has been possible to confirm that there are clinical and analytical variables which may guide to the early diagnosis of PNFA.



Hemocultures with a positive result were associated with PNFA (OR 11,45), while the control group did not present this association. Neither of the controls had positive hemocultures.

It was also found a relation between urological malformations and PNFA (OR 2). These existed in 33% of cases and 19% of controls, being vesicoureteral reflux the most frequent one in both groups. Though this relationship was in the limit of significance being ( IC 0.95-4.70).

Another interesting fact was the relationship between acute focal pyelonephritis and elevated PCT levels. The median in the case group was 4,27 (IQR 0,93-19,7) and 0,7 (IQR 0,4-5,28) in the control group. Logistic regression indicated that levels of Procalcitonin  $\geq 2$ , guide the diagnosis of PNFA with a 70,21% of sensitivity and 67,57% of specificity. However PCT was only collected in 59% of cases and 47% of controls, which involves a reduced sample size.

Likewise patients with PNFA show higher levels of neutrophils compared with patients without PNFA.

Regarding the development of renal scars in patients with PNFA it was found an association with urological malformations ( $p=0,019$ ). Its presence implied a higher odds (OR 7) for developing renal scars and other complications. When analysing follow-up DMSA there were differences in the relative function in both kidneys between the case group (median 12,85) and the control group (median 6).

In the univariate analysis, urological malformations, neutrophilia, higher levels of PCT and bacteriemia have shown significant differences between both groups, so these variables would work as useful predictive markers. However in the multivariate analysis, the presence of urological malformations is the only variable with significant results. Apart from that, urological malformations may be regarded as a predictive factor for the development of a follow-up pathological DMSA among patients with PNFA.

To sum up, acute focal bacterial pyelonephritis is an uncommon disease and there is little bibliography about it, therefore it would be interesting to carry out a higher number of researches.

### 3. INTRODUCCION

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en edad pediátrica, ya que el 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los siete años de edad. Estas son más frecuentes en varones en los primeros tres meses de vida y se produce un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida. Aunque el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, es necesario identificar aquellos pacientes con riesgo de daño renal permanente y progresivo [1].

La diferenciación entre las infecciones del tracto urinario superior y el tracto urinario inferior puede resultar complicada, debido a los datos clínicos y analíticos inespecíficos, especialmente durante la infancia. Las infecciones del tracto urinario superior (pielonefritis aguda [PNA]) afectan al parénquima renal y pueden estar asociadas a daño renal severo y cicatriz renal [2]. Su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado son esenciales para prevenir cicatrices renales que pueden complicarse con efectos irreversibles como hipertensión y enfermedad renal crónica. Por tanto, es de gran importancia encontrar métodos accesibles, rápidos y eficaces que permitan diagnosticar e identificar precozmente esta entidad [3].

A pesar de su clínica insidiosa sospecharemos afectación del parénquima renal ante los siguientes hallazgos: fiebre alta de inicio brusco ( $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y/o afectación sistémica e irritabilidad, alteración de la osmolalidad máxima urinaria, tras restricción hídrica y/o estímulo con desmopresina y elevación de la proteína C reactiva (PCR)  $> 30\text{ mg/l}$  y/o Procalcitonina (PCT)  $>1\text{ ng/ml}$  [1]. Otros síntomas orientativos son dolor en el flanco o abdominal con puño percusión positiva, vómitos o síndrome miccional. Como signos frecuentes destacan: leucocitosis, piuria y cultivos urinarios positivos [4].

La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) se considera la prueba Gold Standard a la hora de valorar la afectación parenquimatosa renal. Sin embargo esta prueba tiene un coste elevado, no está disponible en todos los centros y conlleva una irradiación para el paciente. Por ello, se intenta encontrar un marcador que limite la realización de pruebas invasivas solo a aquellos pacientes de mayor riesgo [5].

El marcador que más ha sido estudiado es la Procalcitonina (PCT), debido a su rápida y específica respuesta en infecciones bacterianas graves. Se trata de un precursor de la calcitonina sin actividad hormonal, con valores prácticamente indetectables en condiciones fisiológicas y durante determinadas infecciones virales, y que se eleva de forma rápida y

proporcional en respuesta a la infección bacteriana y a su gravedad como afectación sistémica. Existe abundante bibliografía acerca de la utilidad de la PCT para el diagnóstico de daño renal agudo [6].

Dentro del espectro de las ITU, destaca la pielonefritis focal bacteriana aguda o nefronía lobar aguda (PNFA). Se trata de una infección bacteriana intersticial renal localizada y se ha considerado el resultado de una PNA complicada. Corresponde a un estadio intermedio entre la PNA no complicada y el absceso renal (AR), presentándose como una masa inflamatoria sin licuefacción[4, 7]. Son escasos los casos en la bibliografía, ya que es muy poco frecuente en pediatría y probablemente se trate de una entidad subdiagnosticada; por lo que su sospecha es relevante para un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado. El interés del diagnóstico de esta patología radica en la diferenciación de otros procesos infecciosos renales ya que requiere un tratamiento más agresivo y prolongado [4, 8].

La presentación clínica es muy similar a la de la PNA y por ello se requiere de técnicas de imagen para su diagnóstico. A pesar de estas similitudes la pielonefritis focal bacteriana aguda se asocia a un curso clínico más prolongado, mayores marcadores inflamatorios y mayor riesgo de cicatrices renales, al compararla con la pielonefritis [9].

La ecografía es el método diagnóstico más utilizado en la PNFA. Es la prueba de elección en infecciones renales, al tratarse de una técnica de imagen sencilla, no invasiva y que no irradia al paciente. Es la técnica de cribado para la PNFA al igual que en el absceso renal, pero el TAC será el procedimiento que nos permita el diagnóstico definitivo [4,10, 11].

A pesar de que la ecografía renal ha sido considerada el método más efectivo de screening para PNFA, han sido reportados múltiples casos falsos positivos y negativos, describiéndose la presencia de hasta un 60% de falsos negativos. Sin embargo, otro estudio señala que la existencia de nefromegalia severa y/o una masa focal renal otorga a este examen una sensibilidad superior al 90%. Estos disímiles resultados probablemente se deben a que el diagnóstico ecográfico de la PNFA depende de la interpretación del operador, lo que hace difícil definir el valor real de esta técnica para el diagnóstico de esta patología [12].

El hallazgo ecográfico característico es la lesión focal, hipoeoica, de márgenes irregulares y pobremente definidos, asociado o no a nefromegalia significativa [13]. Idealmente el diagnóstico se debería confirmar con tomografía computarizada (TC) ya que es la prueba más

sensible y específica para su diagnóstico. Los inconvenientes de la TC son la significativa radiación a la que es sometido el paciente, la posible necesidad de sedación y el coste económico del examen. Por lo que no se solicita de primera línea, y su uso se reserva para casos en los que la ecografía es dudosa o no hay respuesta adecuada al tratamiento antibiótico [12].

Respecto a los agentes causales, el germen más frecuentemente aislado como responsable de la lesión es *Escherichia coli*. Seguido de otros bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), y cocáceas Gram positivas (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*). La patogénesis habitual de la PNFA es por vía ascendente a través del tracto urinario en los niños, sobre todo si existe reflujo vesicoureteral (RVU). Pudiendo ser también por vía hematógena en el periodo neonatal y durante circunstancias concretas [1,9,13].

En cuanto al tratamiento se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico de forma precoz, y la antibioterapia debe ir dirigida a un amplio espectro de gérmenes teniendo en cuenta el estado de las resistencias en su ámbito. Los fármacos más apropiados son las Cefalosporinas de 3ª Generación, Aminoglucósidos o Amoxicilina-Clavulánico. Se recomienda como tratamiento de elección la utilización de 2 antibióticos, elegidos según las sensibilidades locales, administrados inicialmente por vía intravenosa y seguidos por vía oral tras la mejoría clínica. La duración recomendada es de entre 2 y 3 semanas [1,4].

Podemos afirmar que la PNFA es una enfermedad severa que conlleva un amplio compromiso en el parénquima renal. Existe abundante bibliografía que destaca la importancia de un diagnóstico y manejo adecuado con el fin de mejorar el curso clínico de la enfermedad, prevenir y disminuir el riesgo de posibles futuras complicaciones como son las cicatrices renales. No obstante, respecto a factores predictivos que nos servirían como herramientas claves para el diagnóstico precoz y la relación con el desarrollo de cicatrices renales existe una escasez de evidencias científicas en la literatura.

Por tanto, la justificación del estudio es analizar la posible existencia de parámetros clínicos y analíticos que sirvan como factores predictivos de desarrollo de PNFA que nos permitan un diagnóstico precoz y una antibioterapia más apropiada para un mejor curso evolutivo de la enfermedad y prevención de posibles complicaciones así como la detección de marcadores clínico o analíticos que se relacionen con el desarrollo de cicatrices renales en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda.

### **3.1 HIPÓTESIS DE ESTUDIO.**

Existen factores predictivos del desarrollo de pielonefritis focal bacteriana aguda en población pediátrica que permiten un diagnóstico precoz de esta entidad.

### **3.2 OBJETIVOS ESTUDIO.**

#### **OBJETIVO PRIMARIO:**

1. El objetivo primario de este estudio es evaluar la existencia de factores, tanto clínicos como analíticos, que nos sirvan como herramientas predictivas de pielonefritis focal bacteriana aguda en pacientes pediátricos.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Comparar la proporción de cicatrices renales en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda con respecto a los pacientes con pielonefritis aguda.
2. Determinar la existencia de factores, tanto clínicos como analíticos, que nos sirvan como herramientas predictivas de cicatrices renales en la gammagrafía renal en la fase tardía en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda.
3. Análisis descriptivo de la muestra de pacientes diagnosticados de pielonefritis focal bacteriana aguda.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio multicéntrico de casos y controles retrospectivo.

### **4.2 PERIODO DE ESTUDIO.**

1 de Enero de 2010 – 31 de Diciembre de 2018.

### **4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

#### **A. CASOS:**

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años con el diagnóstico de pielonefritis focal bacteriana aguda ingresados en el servicio de Pediatría en el Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinaros, Hospital Clínico Universitario de Valencia y Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2010 y 2018.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes trasladados a otros hospitales.
- Pacientes que no se realizó el seguimiento posterior por Pediatría o Nefrología Pediátrica.
- Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida.
- Pacientes trasplantados.
- Pacientes con otras patologías que, a criterio de los investigadores, pueda existir un factor de confusión para una evaluación correcta de los resultados.

B. CONTROLES:

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años con el diagnóstico de pielonefritis aguda ingresados en el servicio de Pediatría en el Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinaros, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2010 y 2018.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes trasladados a otros hospitales.
- Pacientes que no se realizó el seguimiento posterior por Pediatría o Nefrología Pediátrica.
- Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida.
- Pacientes trasplantados.
- Pacientes con otras patologías que, a criterio de los investigadores, pueda existir un factor de confusión para una evaluación correcta de los resultados .

Por el principio de comparabilidad en los estudios de casos y control, los controles han de ser representativos de la misma población de la que surgen los casos, por lo tanto, la inclusión de un caso requiere la inclusión de un control. La distribución de edad de los controles será similar a la distribución de edad de los casos mediante emparejamiento 1:1. Los controles seleccionados presentan la misma edad más/menos 2 años, e ingreso en el hospital durante un periodo de más/menos 6 meses con respecto al paciente caso.

#### **4.4 TAMAÑO MUESTRAL.**

El tamaño de la muestra de casos y controles con el objetivo de ser capaz de detectar una OR de 3 en factores clínicos, con una frecuencia de exposición en los controles de 30%, un riesgo alfa de 5% y una potencia del 80% es de 64 casos y 64 controles.

## 4.5 METODOLOGÍA.

### 4.5.1 Recogida de datos.

Revisión retrospectiva de historias clínicas informatizadas y no informatizadas de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años ingresados en Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario La Plana, Hospital Comarcal de Vinaros, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre los años 2010 y 2018 con el diagnóstico de pielonefritis focal bacteriana aguda, y de pacientes con las mismas características con diagnóstico de pielonefritis aguda. Realizadas por el personal investigador bajo supervisión del investigador principal/subinvestigador.

En este estudio definimos pielonefritis aguda como un cuadro de fiebre alta de inicio brusco ( $>38.5$  °C) y/o afectación sistémica e irritabilidad, alteración de la osmolalidad máxima urinaria, tras restricción hídrica y/o estímulo con desmopresina y elevación de la proteína C reactiva y/o Procalcitonina, junto con síntomas típicos como dolor en el flanco o abdominal, vómitos o síndrome miccional. Como signos frecuentes destacan: leucocitosis, piuria y cultivos urinarios positivos. Para definir un urocultivo como positivo el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) difiere según el método de recogida de la muestra de orina. Se precisa dicha confirmación microbiológica con los siguientes valores:

- Chorro medio, recuento  $\geq 100\ 000$  UFC/ml de un germen.
- Bolsa colectora, recuento  $\geq 100\ 000$  UFC/ml de un germen.
- Sondaje vesical, recuento de 10 000 a 50 000 UFC/ml de un germen.
- Punción suprapúbica, cualquier crecimiento de un germen.

Definimos pielonefritis focal bacteriana aguda como una infección bacteriana intersticial renal localizada, presentándose como una masa inflamatoria sin licuefacción. Su diagnóstico se establece con ecografía renal, ante la presencia de una lesión focal hipoeoica de márgenes irregulares y pobremente definidos, asociado o no a nefromegalia significativa. O bien mediante tomografía computarizada mostrando dichas lesiones como áreas mal definidas, con forma de cuña, sin realce tras la administración de contraste. Se precisa confirmación microbiológica por urocultivo con el recuento adecuado en función del método de recogida de la muestra.

Se define DMSA en fase inicial cuando ésta se ha realizado en los primeros 45 días tras la infección y DMSA de seguimiento a aquella realizada a partir de los 6 meses.

Se definió la presencia de cicatriz renal como una lesión con defecto en la captación de contraste en el DMSA, asociada con alteración del tamaño renal o con adelgazamiento de la cortical y/o disminución de la función relativa renal en la gammagrafía de seguimiento.

#### **4.5.2 Variables.**

Una descripción detallada de la base de datos y las variables está expuesta en el cuaderno de datos en el Anexo.

#### **4.6 ESTADÍSTICA.**

El almacenamiento de los datos se realiza en una base de datos creada con el software Access de Microsoft Office 2007. Se adjunta en anexo la imagen del formulario creado para la introducción de los datos. Dicha base de datos está desprovista de todo dato de carácter personal. Presenta un número identificador que no se corresponde con ningún dato de carácter personal.

La transmisión de los datos se realizará por medio del correo gva de la Conselleria de Sanitat.

La depuración de los datos se realizó por medio de reglas de validación en el sistema de almacenamiento de Access así como reglas de validación en el programa estadístico Stata 13.

La estadística descriptiva para variables cuantitativas que sigan una distribución normal se realizará mediante media y desviación estándar, y en aquellas que sigan distribución no normal mediante la mediana y el rango intercuartil. Se analizarán las variables categóricas con proporciones.

En el análisis estadístico univariante se utilizará la prueba de asociación de Mantel-Haenszel e intervalos de confianza. En el análisis de las variables cuantitativas para muestras independientes se utilizará el t-student y/o U de Mann-Whitney, y el test de normalidad Shapiro-Wilk. En el análisis de las variables categóricas se utilizará el test Chi-cuadrado.

Para el análisis multivariante se aplicará la regresión logística.

Para el cálculo de la Odds Ratio en las variables categóricas con casillas vacías se aplica la corrección de continuidad constante, sumando a cada casilla 0.5.

La elección del mejor modelo de predicción se realiza con el comando de usuario allsets del paquete estadístico Stata 13.

Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico Stata 13.



#### **4.7 CONSIDERACIONES ÉTICA Y LEGALES.**

Toda la información analizada en el estudio y almacenada en la base de datos está desprovista de datos de carácter personal garantizando el derecho a la privacidad e intimidad de los participantes en el estudio, de acuerdo con la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

El acceso de las historias clínicas de la estudiante subinvestigadora fue bajo supervisión del investigador principal y subinvestigadores.

El estudio ha sido remitido para su evaluación a la Comisión de Investigación Ética del Hospital General Universitario de Castellón para su aprobación, los documentos se adjuntan en el Anexo. Se solicita exención del documento de consentimiento informado dado el carácter observacional y retrospectivo del estudio.

El visto bueno del Jefe de zona, el compromiso del investigador y subinvestigadores y el certificado de idoneidad de las instalaciones se adjuntan en el Anexo.

Tanto el investigador como los subinvestigadores declaran no tener conflicto de intereses. No se disponían de recursos financieros para la realización de este estudio.

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Un total de 79 pacientes fueron diagnosticados de Pielonefritis Focal Bacteriana Aguda durante el periodo de estudio, por lo que formaron el grupo de casos del estudio. De los casos el 75% fueron niñas y el 25% niños. El rango de edades de los pacientes comprendía de 0,1 a 13,3 años, siendo la mediana 2 años (Intervalo Intercuartil (IQR) 0,84 – 4,85) (ver figura 1 anexo).

15 de los casos (19%) procedían del Hospital General Universitario de Castellón, 28 (34,4%) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, 19 (24,1%) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, 12 (15,2%) del Hospital Comarcal de Vinaros y 5 (6,3%) del Hospital Universitario La Plana (ver figura 2 anexo).

26 de estos pacientes (33%) estaban diagnosticados de malformaciones del tracto urológico, siendo el reflujo vesicoureteral el más común al estar presente en 17 pacientes (65,3%).

En las alteraciones del sedimento urinario de los casos el 91,1% presentaron leucocituria, el 77,2% hematuria, el 70% proteinuria, el 63,2% bacteriuria y el 43% nitritos positivos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas el 38% de los pacientes presentaron vómitos, 18% referían dolor en el flanco, 10,1% presentaron síndrome miccional y 6,3% convulsión febril durante el cuadro clínico.

En el estudio de los datos analíticos se objetivó que la media de la temperatura máxima en los pacientes fue de 39,5 °C (desviación estándar (DE) 0,57) y la media de los leucocitos fue de 20581,45 (DE 6983,53). Respecto a los neutrófilos la mediana fue de 14050 (IQR 9940 – 17930), en la PCR de 134,15 (IQR: 74 – 243,8) y en la PCT de 4,27 (IQR: 0,93 – 19,7) (ver figura 3 anexo).

En cuanto a la etiología del urocultivo, destaca *Escherichia coli* siendo el germen aislado con mayor frecuencia. *E. coli* fue aislada en el 83% de los pacientes, *Enterococcus faecalis* en el 3% de los casos, *Klebsiella pneumoniae* de nuevo en el 3%, *Proteus mirabilis* en un 1,3% y en un 11% se aislaron otros agentes etiológicos.

Los hemocultivos resultaron en un 9 % de los casos positivos. De ellos, un 44% lo fueron para *E. Coli*, en un 3% se identificó *E. Faecalis* y en otro 3% se identificó *Pseudomona aeruginosa*.

En relación a la antibioterapia, el tratamiento más utilizado fue la Cefotaxima empleada en el 35% de los pacientes, seguida por la Amoxicilina-clavulánico en un 31% y la Gentamicina en un 23%. Menos notable es el empleo de Carbapenemes en un 1,2% de los pacientes, Ceftriaxona en el 3%, la asociación Cefotaxima-Gentamicina en el 3% y la asociación de otros antibióticos en un 5,1%. El 94% de los pacientes estuvieron en monoterapia durante su ingreso hospitalario.

La duración del tratamiento presentaba una mediana de 14 días (IQR 13 – 19).

La estancia hospitalaria presentaba una mediana de 6 días (IQR 4 – 7) y los días de fiebre una mediana de 4 días (IQR 2 – 5).

La DMSA en fase aguda solo se realizó en un 23% de los pacientes. La DMSA de seguimiento se realizó en un 43% de los pacientes, de los cuales el 53% ellos resultaron patológicos.

## 5.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

### 5.2.1. Variables predictivas de pielonefritis focal bacteriana aguda.

#### A. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Los resultados obtenidos al realizar el análisis estadístico univariante entre los casos y controles se muestran en la tabla 1, remarcando en ella las variables que han resultado significativas.

| Variabes  | Casos                  | n  | Controles              | n  | P                        |
|---|------------------------|----|------------------------|----|--------------------------|
| <b>Datos epidemiológicos</b>  |                        |    |                        |    |                          |
| Edad  | 1,98 (IQR:0,84-4,85)   | 79 | 0,25(IQR:0,83-3,81)    | 79 | 0,888 <sup>a</sup>       |
| Sexo  | 74,6% (Femenino)       | 79 | 74,5% (Femenino)       | 79 | 0,573 <sup>b</sup>       |
| Malformaciones  | 32,9%                  | 79 | 18,9%                  | 79 | <b>0,046<sup>b</sup></b> |
| <b>Datos clínicos</b>   |                        |    |                        |    |                          |
| Días de fiebre  | 4 (IQR:2-5)            | 74 | 3 (IQR:2-5)            | 77 | 0,684 <sup>c</sup>       |
| Vómitos   | 38%                    | 79 | 41,8%                  | 79 | 0,626 <sup>b</sup>       |
| Dolor flanco  | 17,7%                  | 79 | 21,5%                  | 79 | 0,548 <sup>b</sup>       |
| Síndrome miccional  | 10,1%                  | 79 | 20,2%                  | 79 | 0,076 <sup>b</sup>       |
| Convulsión febril   | 6,3%                   | 79 | 0%                     | 79 | <b>0,058<sup>d</sup></b> |
| <b>Datos sedimento urinario</b>   |                        |    |                        |    |                          |
| Leucocituria  | 91,1%                  | 79 | 97,4%                  | 79 | 0,086 <sup>b</sup>       |
| Nitritos  | 43%                    | 79 | 39,2%                  | 79 | 0,628 <sup>b</sup>       |
| Hematuria   | 77,2 %                 | 79 | 78,5%                  | 79 | 0,848 <sup>b</sup>       |
| Proteinuria   | 69,6%                  | 79 | 64,5%                  | 79 | 0,498 <sup>b</sup>       |
| Bacteriuria   | 63,3                   | 79 | 76%                    | 79 | 0,084 <sup>b</sup>       |
| <b>Datos analíticos</b>   |                        |    |                        |    |                          |
| Hemocultivo   | 8,8%                   | 79 | 0%                     | 79 | <b>0,013<sup>d</sup></b> |
| Leucocitos  | 20660(IQR:14900-24550) | 77 | 18770(IQR:14130-22390) | 78 | 0,169 <sup>a</sup>       |
| Neutrófilos   | 14050(IQR:9940-17930)  | 77 | 12345(IQR:7710-15900)  | 78 | <b>0,043<sup>a</sup></b> |
| PCR   | 134,2(IQR:74-243,8)    | 78 | 116,6(IQR:54-193,55)   | 76 | 0,459 <sup>c</sup>       |
| PCT   | 4,2(IQR:0,93-19,7)     | 47 | 0,7(IQR:0,4-5,28)      | 37 | <b>0,009<sup>c</sup></b> |
| a. Test empleado T-Student.<br>b. Test empleado Chi-cuadrado.<br>c. Test empleado Mann-Whitney.<br>d. Test empleado Exacto de Fisher. |                        |    |                        |    |                          |

**Tabla 1.** Características de la muestra con datos epidemiológicos, clínicos y analíticos.

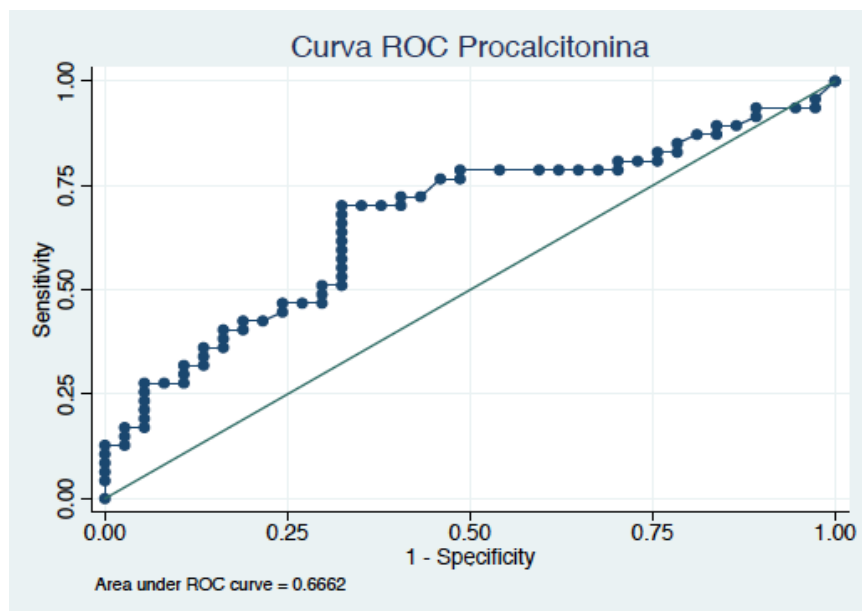
Al comparar los datos clínicos entre los casos y controles, hemos observado que existe una asociación entre la convulsión febril y el desarrollo de PNFA, aunque esta asociación está en el límite de la significación ( $p=0,058$ ). La Odds de haber presentado una convulsión febril entre los pacientes pielonefritis focal bacteriana aguda es 11.78 (IC: 0.638 - 215.963) veces mayor que si no tienen pielonefritis focal bacteriana aguda (ver tabla 1 y figura 4 anexo).

Con respecto a los datos analíticos; existe una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ) entre el hemocultivo positivo y la PNFA. Los pacientes con PNFA tienen una Odds Ratio 16,45 (IC: 0,922 – 293,116) de presentar bacteriemia (ver tabla 1 y figura 5 anexo).

Siguiendo con los datos analíticos de nuestra población de estudio, se han establecido diferencias significativas ( $p=0,043$ ) entre la neutrofilia, siendo dichos niveles más elevados en los pacientes con PNFA (ver tabla 1 y figura 6 anexo).

También se ha establecido que existe una asociación estadísticamente significativa entre la elevación de los niveles de Procalcitonina y la PNFA ( $p=0,009$ ) (ver figura 7 anexo). Se realizó regresión logística en los 84 pacientes que aportaban datos de PCT durante el ingreso. El resultado de la Odds Ratio fue de 1,052 (IC 1,003-1,102), es decir cada incremento de la PCT de una unidad incrementa la Odds de desarrollar PNFA 1,052 veces (ver tabla 1).

En el análisis de las curvas ROC de la PCT para el diagnóstico de PNFA se concluye que valores  $\geq 2$  orientan el diagnóstico de PNFA con una sensibilidad del 70,21% y una especificidad del 67,57%. Al realizar e interpretar la curva ROC, vemos que presenta un área bajo la curva de 0.6662, que no llega al 75% que sería el valor mínimo para tomar un test como óptimo (ver figura 8).



**Figura 8.** Gráfico de la curva ROC de la Procalcitonina.

Por último al estudiar las malformaciones del tracto urológico existen diferencias entre ambos grupos ( $p=0,046$ ). Los pacientes con malformaciones urológicas tienen una Odds Ratio de 2 (IC: 0.950 - 4.699) de desarrollar PNFA, estando dicha asociación en el límite de la significación. En ambos grupos el RVU permanece como la malformación urológica más frecuente, en el 65,3% de los casos y en el 73,3% de los controles (ver tabla 1 y figura 9 anexo).

#### B. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Se ha realizado regresión logística con las variables que han resultado significativas en el análisis univariante: malformaciones del tracto urológico, neutrófilos y procalcitonina. Aunque la variable hemocultivo positivo ha resultado significativa, no la hemos introducido en el análisis multivariante porque su presencia predice el evento.

Al introducir estas tres variables en el análisis multivariante, solamente la malformación del tracto urológico mantiene la significación y la PCT se mantenía en el límite. (ver tabla 3)

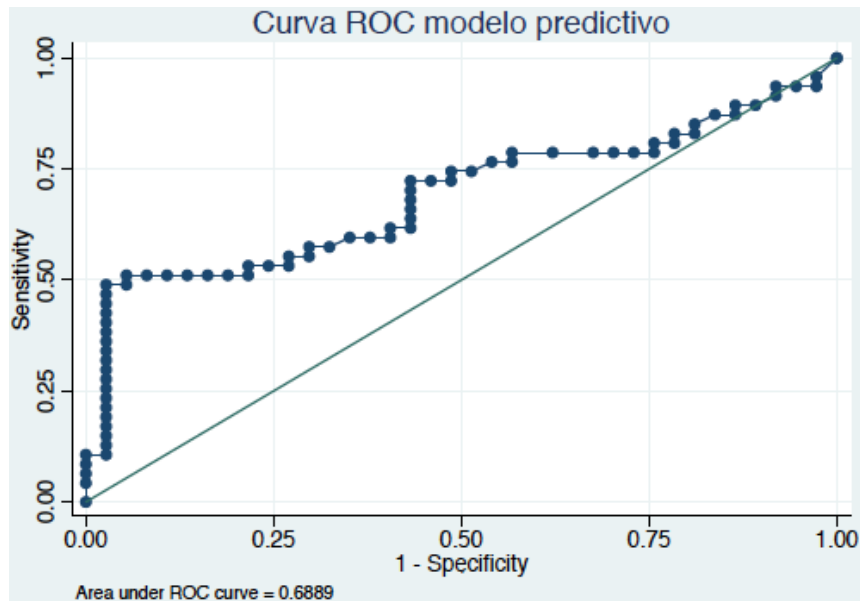
| Variables                         | n  | P            | OR   | IC          |
|-----------------------------------|----|--------------|------|-------------|
| Malformaciones urológicas         | 82 | <b>0,047</b> | 3,24 | 1,01-10,30  |
| Neutrófilos                       |    | 0,577        | 1    | 0,999-1     |
| PCT                               |    | 0,064        | 1,04 | 0,997-1,088 |
| Test empleado Regresión Logística |    |              |      |             |

**Tabla 3.** Análisis multivariante con las variables malformaciones urológicas, neutrófilos y procalcitonina.

#### C. MODELO PREDICTIVO DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA

Aunque no es objetivo de nuestro estudio, se ha llevado a cabo un modelo predictivo para el diagnóstico de PNFA. Las variables introducidas en el modelo predictivo de regresión logística han sido aquellas que tienen una significación inferior a 0.05 cumpliendo las condiciones de aplicación (malformaciones urológicas, neutrófilos y procalcitonina).

Tras el análisis, el modelo seleccionado en base al índice de información de Akaike (AIC) es el modelo que incluye la malformación del tracto urológico y la PCT que tiene un AIC de 105,4. Este modelo tiene un AUC de 0,688 (IC 95%: 0.57395 - 0.80385) con una sensibilidad del 54.3% y una especificidad del 72.2% (ver figura 10).



**Figura 10.** Gráfico de curva ROC del modelo predictivo.

Tras el análisis del área bajo la curva del modelo, podemos concluir que no se trata de un modelo predictivo adecuado, por lo que se precisará incrementar la muestra e introducir nuevas variables que permitan ajustar mejor la predicción.

### 5.2.2. Proporción y variables predictivas de cicatrices en pielonefritis focal bacteriana aguda.

Los resultados obtenidos al analizar las posibles variables predictivas para el desarrollo de cicatrices renales en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda, se muestran en la tabla 2.

| Variables                              | DMSA patológico (n) | DMSA normal (n) | P                        |
|--|---------------------|-----------------|--------------------------|
| Leucocitos                             | 17                  | 15              | 0,294 <sup>d</sup>       |
| Neutrófilos                            | 17                  | 15              | 0,636 <sup>d</sup>       |
| PCR                                    | 18                  | 15              | 0,800 <sup>d</sup>       |
| PCT                                    | 9                   | 9               | 0,171 <sup>d</sup>       |
| Días de fiebre                         | 17                  | 14              | 0,809 <sup>d</sup>       |
| Presencia de malformaciones urológicas | 18                  | 16              | <b>0,019<sup>b</sup></b> |

d.Test empleado Mann-Whitney  
b.Test empleado Chi-cuadrado

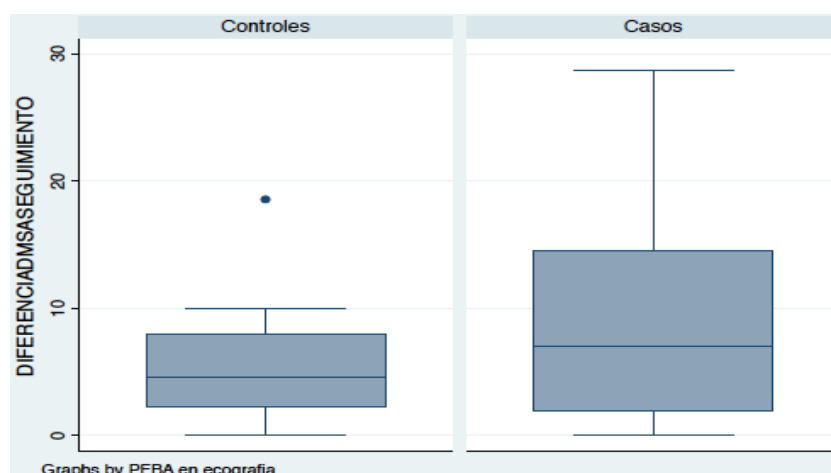
**Tabla 2.** Relación entre las variables estudiado y el desarrollo de un DMSA de seguimiento patológico en los pacientes con PNFA.

Se estudió si existía asociación con los niveles de leucocitos ( $p=0,294$ ), neutrófilos ( $p=0,636$ ), PCR ( $p=0,800$ ), PCT ( $p=0,171$ ) o días de fiebre ( $p=0,809$ ) en el desarrollo de un DMSA patológico, pero en ninguna de estas variables estudiadas se objetivaron diferencias significativas (ver tabla 2).

En cambio, si existían diferencias al estudiar la variable malformaciones ( $p=0,019$ ). Los pacientes con PNFA y malformaciones urológicas presentan una Odds Ratio 7 veces mayor (IC: 1,026-76,606) de desarrollar un DMSA de seguimiento patológico (ver figura 11 anexo).

En nuestros pacientes no existían diferencias significativas ( $p=0,703$ ) en cuanto a la proporción de desarrollo de DMSA de seguimiento patológico entre los casos y controles. De los 34 casos en los que se realizó el DMSA de seguimiento 18 presentaban hipocaptación, mientras que de 33 controles 19 presentaban alteraciones (ver figura 12 anexo).

Por último hemos estudiado las diferencias entre la función relativa normalizada de ambos riñones analizada en el DMSA de seguimiento entre casos y controles. Se concluyó que existen diferencias significativas ( $p=0,025$ ) entre los grupos, siendo en los controles la mediana de la diferencia 6 (IQR 4- 10) y en los casos de 12,85 (IQR: 6- 18) (ver figura 13).



**Figura 13.** Diagrama de cajas de las diferencias en la función relativa renal en el DMSA de seguimiento en casos y controles.

## 6. DISCUSIÓN

Los datos en cuanto a la distribución por sexo y edad de los pacientes coinciden con aquellos casos descritos en la bibliografía. En nuestra población de estudio más del 75% de los pacientes fueron del sexo femenino, debido a que las ITU son más frecuentes en mujeres debido a la anatomía del tracto urinario y digestivo femenino.

Es importante destacar el tamaño muestral de nuestro estudio, ya que en comparación con los estudios realizados sobre PNFA hasta la fecha, disponemos de un número considerable de pacientes, por lo que nuestros hallazgos, desde el punto de vista de tamaño muestral, adquieren relevancia en el manejo de la pielonefritis focal bacteriana aguda.

Las técnicas de imagen son la herramienta clave para el diagnóstico de la PNFA, siendo la TC la prueba Gold Standard para ello, sin embargo el criterio diagnóstico de nuestros casos fue la ecografía que tiene una sensibilidad y especificidad menor para el diagnóstico de pielonefritis focal bacteriana aguda pudiendo constituir un sesgo de selección. No obstante, los hallazgos en la ecografía han constituido el criterio diagnóstico en la gran mayoría de estudios publicados.

En la literatura figuran variables clínicas y algunos biomarcadores como factores que nos permiten discriminar precozmente una PNFA. Niños con PNFA presentan típicamente temperatura corporal más elevada, dolor en flanco y en ángulos costovertebrales, una edad media mayor, duración más prolongada de la fiebre y una incidencia mayor de convulsiones comparado con pacientes con PNA [14,15]. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado asociaciones entre dichos parámetros y el desarrollo de PNFA, aunque la asociación con convulsión febril está al límite de la significación ( $p=0,058$ ).

Respecto a los datos analíticos descritos en la bibliografía, en el momento del diagnóstico, los pacientes con PNFA presentan un recuento mayor de leucocitos, un mayor número de neutrófilos, menor número de linfocitos o plaquetas, niveles séricos más altos de PCT y de  $\beta 2\text{MG}/\text{Cr}$  en orina que los pacientes con PNA [15]. En nuestro análisis, se ha podido establecer una relación entre la elevación de la PCT ( $p=0,009$ ) y la neutrofilia ( $p=0,043$ ) en el desarrollo de PNFA, al existir diferencias significativas entre los casos y controles. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante solamente la procalcitonina se mantiene en el límite de la significación ( $p=0,064$ ).

A pesar de no existir bibliografía sobre la relación entre el hemocultivo positivo y el desarrollo de PNFA en comparación con PNA, en nuestro estudio se ha podido establecer una fuerte asociación ( $p=0,007$ ), de tal forma que los pacientes con PNFA tienen una Odds Ratio 16,45 veces mayor de tener bacteriemia.



En cuanto a las malformaciones genitourinarias el reflujo vesicoureteral es la más frecuente. Sin embargo, en la bibliografía no se ha demostrado que estas supongan un factor predictivo para el desarrollo de PNFA [11,16]. En nuestro estudio hemos determinado que la Odds de presentar malformaciones urológicas en los pacientes con PNFA es 2 veces mayor en comparación a los pacientes sin PNFA. En el análisis multivariante es la única variable que mantiene la significación estadística ( $p=0,047$ ).

Por otro lado, coincidiendo con la evidencia en la literatura, no había diferencias entre los urocultivos o el tipo de microorganismo entre los pacientes con PNFA y PNA, siendo *E. coli* el agente etiológico aislado con mayor frecuencia en ambos grupos [15] (ver figura 14 anexo).

En consideración al tratamiento de los pacientes con PNFA, debemos señalar que el 94% de nuestros pacientes siguieron un régimen antibiótico en monoterapia a pesar de que la biterapia es el tratamiento recomendado en la bibliografía.

En la literatura, se ha descrito que el desarrollo de cicatriz renal es más frecuente en pacientes con PNFA que en pacientes con PNA. Sin embargo en nuestros pacientes no existían diferencias significativas ( $p=0,703$ ) en cuanto a la hipocaptación analizada en el DMSA de seguimiento entre los casos y controles (ver figura 12 anexo). Estos hallazgos se podrían justificar por el hecho de que en la actualidad el DMSA de seguimiento solamente está indicado a los pacientes con PNA grave.

En cambio si que existían diferencias respecto al grado de afectación renal analizado en el DMSA de seguimiento. Se evidenciaron diferencias significativas al comparar la función relativa normalizada de ambos riñones entre los grupos, presentando los casos una mediana de 12,85 en la diferencia entre ambos riñones, mientras que los controles presentaban una mediana de 6 en la diferencia entre ambos riñones. Con estos resultados podríamos decir que la afectación del parénquima renal en los pacientes con PNFA es mayor que en los pacientes con PNA.

En relación a este último punto, debemos tener en cuenta que al no disponer de gammagrafías previas al estudio de los pacientes, esto puede suponer una limitación a la hora de interpretar el daño renal objetivado en el DMSA de seguimiento. No es posible distinguir si dicha afectación es debida al proceso actual o previa, ya sea secundaria a malformaciones del tracto urológico o infecciones del tracto urológico previas no diagnosticadas, pudiendo constituir un sesgo de confusión.

En los pacientes con PNFA, existe poca bibliografía sobre factores pronósticos de cicatrices renales. Se han estudiado factores de riesgo como la edad más temprana de los pacientes y la presencia de RVU, aunque no se concluyó una clara relación. El retraso en el tratamiento antibiótico es un factor polémico, ya que algunos autores lo relacionan con un mayor riesgo de desarrollar este tipo de lesiones y otros no [17]. Además se ha evidenciado que los pacientes con una mayor extensión de lesiones renales evaluadas con DMSA, junto con elevados marcadores inflamatorios y una mayor duración de la fiebre presentaban una Odds Ratio mayor para el desarrollo de cicatrices renales que pacientes con PNA [17]. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha podido concluir que exista una asociación entre los días de fiebre y los marcadores inflamatorios con el desarrollo de cicatrices renales. La baja proporción de DMSA en fase aguda no nos permite analizar su relación con el desarrollo de cicatrices renales.

No obstante, en los pacientes con PNFA, hemos determinado una asociación significativa entre la presencia de malformaciones y el desarrollo de un DMSA de seguimiento patológico con una Odds Ratio de 7.

## **6.1 CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, encontramos una asociación entre la presencia de malformaciones del tracto urológico, la elevación de los niveles de procalcitonina y la neutrofilia con el desarrollo de PNFA. Además, hemos determinado una fuerte asociación entre la bacteriemia y el desarrollo de PNFA que no está descrita en la literatura. El análisis de estas variables contribuyen a un diagnóstico precoz de PNFA con el fin de optimizar su manejo clínico.

Las malformaciones del tracto urológico en los pacientes con PNFA es un factor pronóstico de presentar un DMSA de seguimiento patológico.

## **7. AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Jesús, por lo mucho que me ha enseñado y transmitido durante estos meses, por su disponibilidad, por su infinita paciencia con las correcciones y sobretodo por darme la oportunidad de trabajar en este proyecto.

A Andrea y Vicente, por hacer más ameno el proceso de recogida de datos.

A los responsables de los Servicios de Pediatría de los Centros Colaboradores, por su participación en el estudio.

A mi familia y amigos, por su apoyo, comprensión y confianza incondicional.

Y a María, por estar ahí siempre.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr. Asociación Española Nefrología Pediátrica (AENP)* 2014;1:91-108
2. Shaikh, N., Borrell, J. L., Evron, J., & Leeflang, M. M. (2015). Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD009185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009185.pub2>
3. Barati, L., Safaeian, B., Mehrjerdian, M., & Vakili, M.-A. (2016). Early prediction of renal parenchymal injury with serum procalcitonin. *Journal of Renal Injury Prevention*, 5(3), 108–111. <https://doi.org/10.15171/jrip.2016.23>
4. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. (n.d.). Retrieved from [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_483\\_ITU\\_poblacion\\_pediatica\\_ICs\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_483_ITU_poblacion_pediatica_ICs_compl.pdf)
5. Xu, R.-Y., Liu, H.-W., Liu, J.-L., & Dong, J.-H. (2014). Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urology*, 14(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-45>
6. Lucas-Sáez, E., Ferrando-Monleón, S., Marín-Serra, J., Bou-Monterde, R., Fons-Moreno, J., Peris-Vidal, A., & Hervás-Andrés, A. (2014). Predictive factors for kidney damage in febrile urinary tract infection. Usefulness of procalcitonin. *Nefrología : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, 34(4), 451–457. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12467>
7. Sieger, N., Kyriazis, I., Schaudinn, A., Kallidonis, P., Neuhaus, J., Liatsikos, E. N., ... Stolzenburg, J.-U. (2017). Acute focal bacterial nephritis is associated with invasive diagnostic procedures - a cohort of 138 cases extracted through a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2336-6>

8. Guanter, V. R., Serrano Durbá, A., Domínguez Hinajeros, C., Fernando, Y., & Ibarra, G. (2000). urología infantil 8. Arch. Esp. de Urol (Vol. 53). Retrieved from <http://aeurologia.com/pdfs/articulos/9388472420872-eng.pdf>
9. Piñera, C., Loyola, F., & Hernández, P. (2015). Nefronía en pediatría: dentro del espectro de las infecciones urinarias. Serie clínica y revisión de la literatura. Revista Chilena de Infectología : Órgano Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología, 32(5), 564–568. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600011>
10. Shimizu, M., Katayama, K., Kato, E., Miyayama, S., Sugata, T., & Ohta, K. (2005). Evolution of acute focal bacterial nephritis into a renal abscess. Pediatric Nephrology, 20(1), 93–95. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1646-2>
11. Uehling, D. T., Hahnfeld, L. E., & Scanlan, K. A. (2000). Urinary tract abnormalities in children with acute focal bacterial nephritis. BJU International, 85(7), 885–888. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2000.00622.x>
12. Cano Sch, F., Strodthoff, P. R., & Muñoz, O. A. (2010). Nefritis Aguda Focal. Caso Clínico. Rev Chil Pediatr 81 (3): 247-252. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062010000300008>
13. Granados Molina, A., Espino Hernández, M., Gancedo Baranda, A., Albillos Merino, J. C., Álvarez-Cortinas, J. F., & Molina Amores, C. (2007). Nefronía focal aguda bacteriana: diagnóstico, tratamiento y evolución. Anales de Pediatría, 66(1), 84–86. <https://doi.org/10.1157/13097366>
14. WAN, K.-S., & CHEN, C.-A. (2006). Acute focal bacterial nephritis in an 8-year-old girl (Case Report). Nephrology, 11(3), 238–239. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00574.x>
15. Mizutani, M., Hasegawa, S., Matsushige, T., Ohta, N., Kittaka, S., Hoshide, M., ... Ohga, S. (2017). Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. Cytokine, 99, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.012>

16. Yang CC, Shao PL, Lu CY, Tsau YK, Tsai IJ, Lee PI, Chang LY, Huang LM. (2010). Comparison of Acute Lobar Nephronia and Uncomplicated Urinary Tract Infection in Children. *J Microbiol Immunol Infect.* 43(3):207-14.  
[https://doi: 10.1016/S1684-1182\(10\)60033-3](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60033-3).
  
17. Cheng CH, Tsau YK, Chang CJ, Chang YC, Kuo CY, Tsai IJ, Hsu YH, Lin TY. Acute lobar nephronia is associated with a high incidence of renal scarring in childhood urinary tract infections. (2010) *Pediatr Infect Dis J.* 29(7):624-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3181d8631a

## 9. ANEXOS

### ANEXO I: FIGURAS ANEXAS

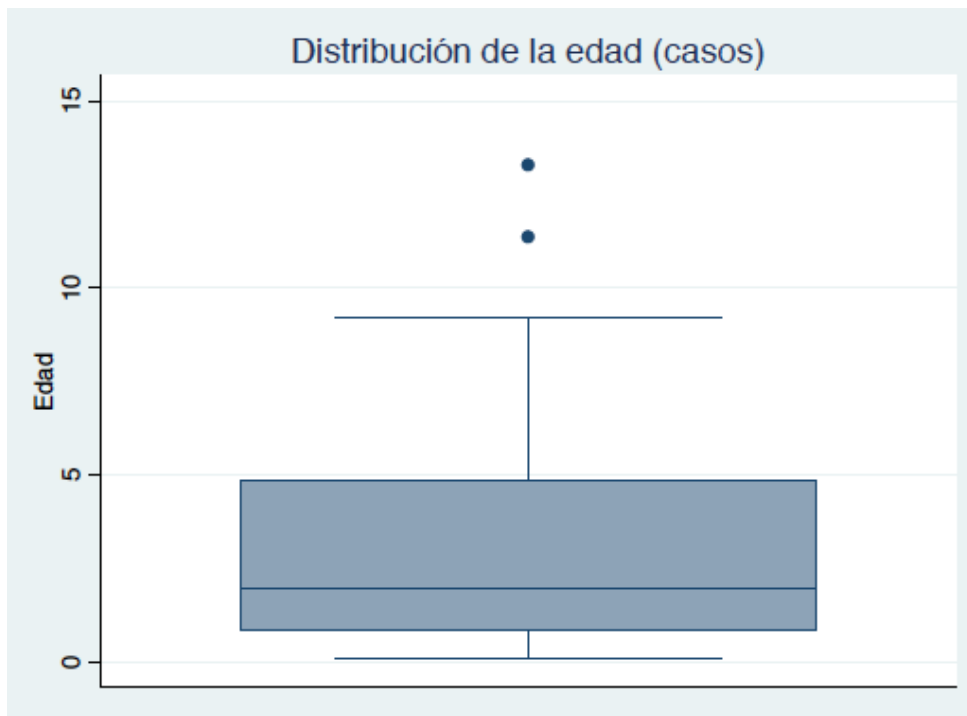


Figura 1. Diagrama de cajas de la edad de los casos.

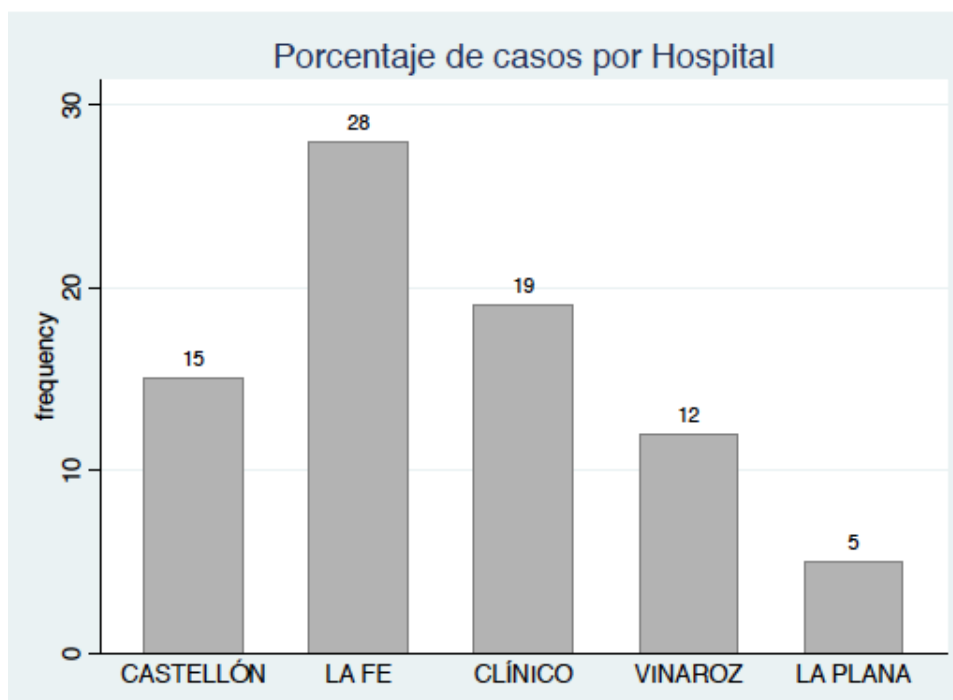
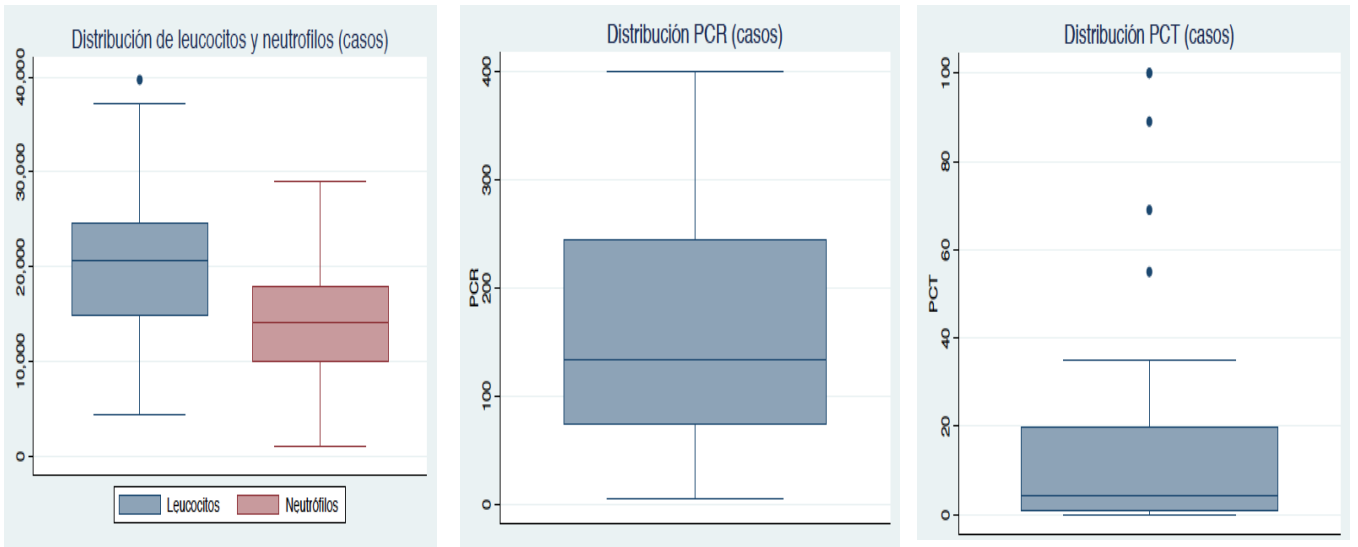
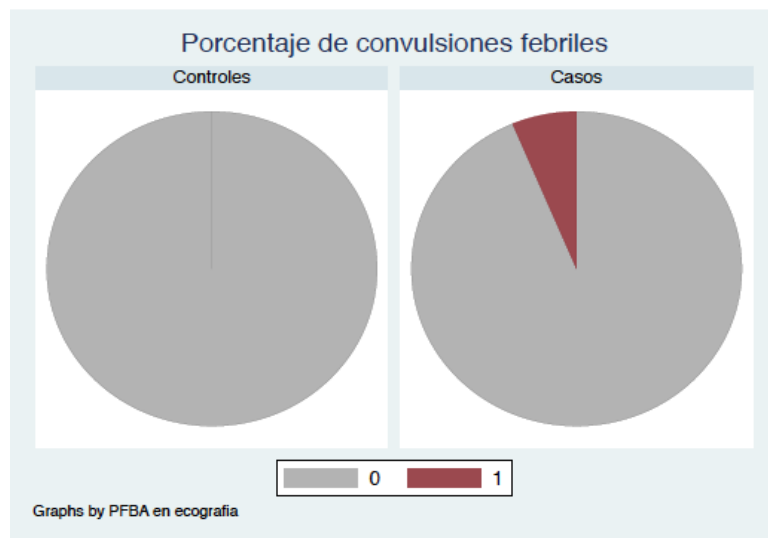


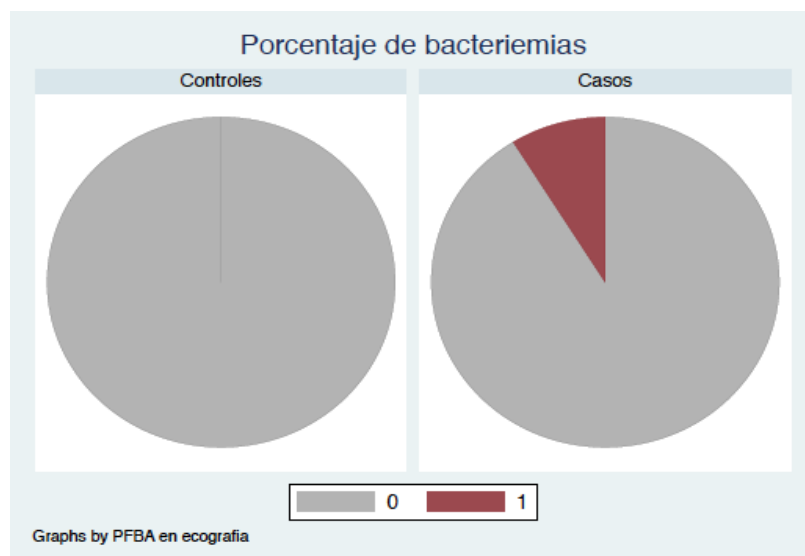
Figura 2. Diagrama de barras de las distribución por hospital de los casos.



**Figura 3.** Diagrama de cajas de los valores de leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT en los casos.



**Figura 4.** Diagrama sectorial del porcentaje de convulsiones febriles en casos y controles.



**Figura 5.** Diagrama sectorial del porcentaje de hemocultivos positivos en casos y controles.



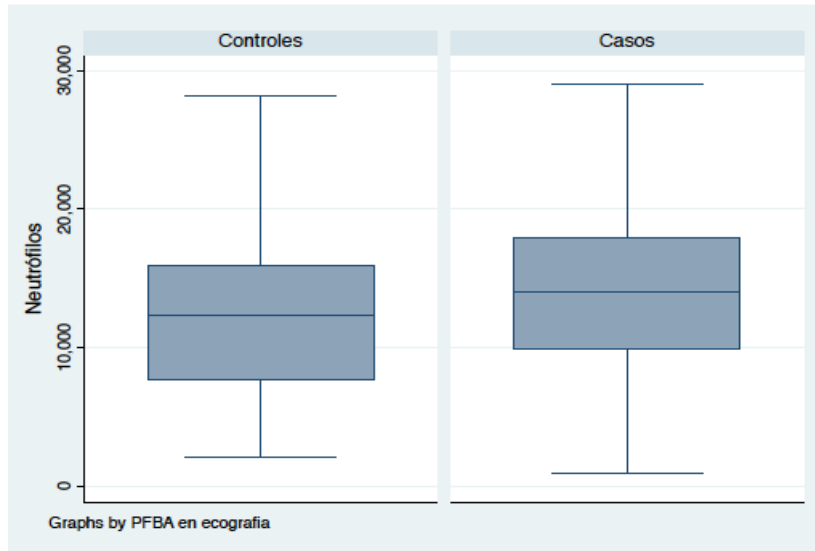


Figura 6. Diagrama de cajas de los valores de neutrófilos entre casos y controles.

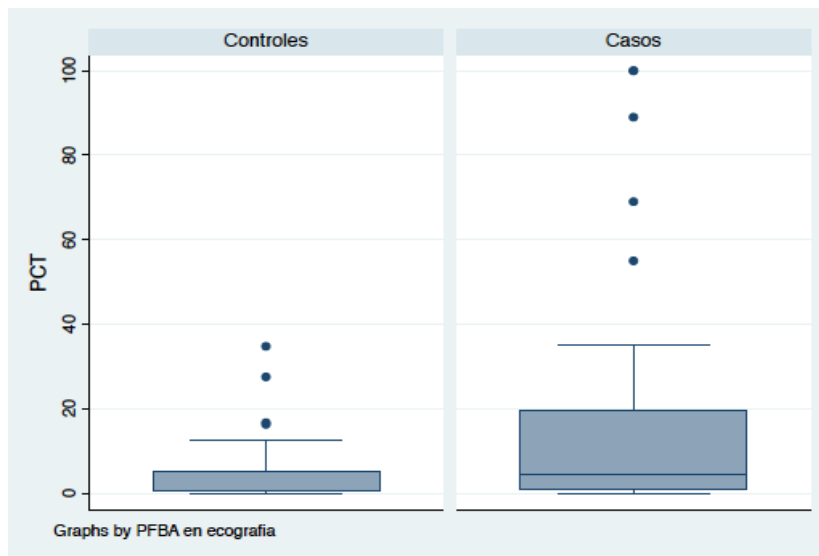


Figura 7. Diagrama de cajas de los valores de PCT entre casos y controles.

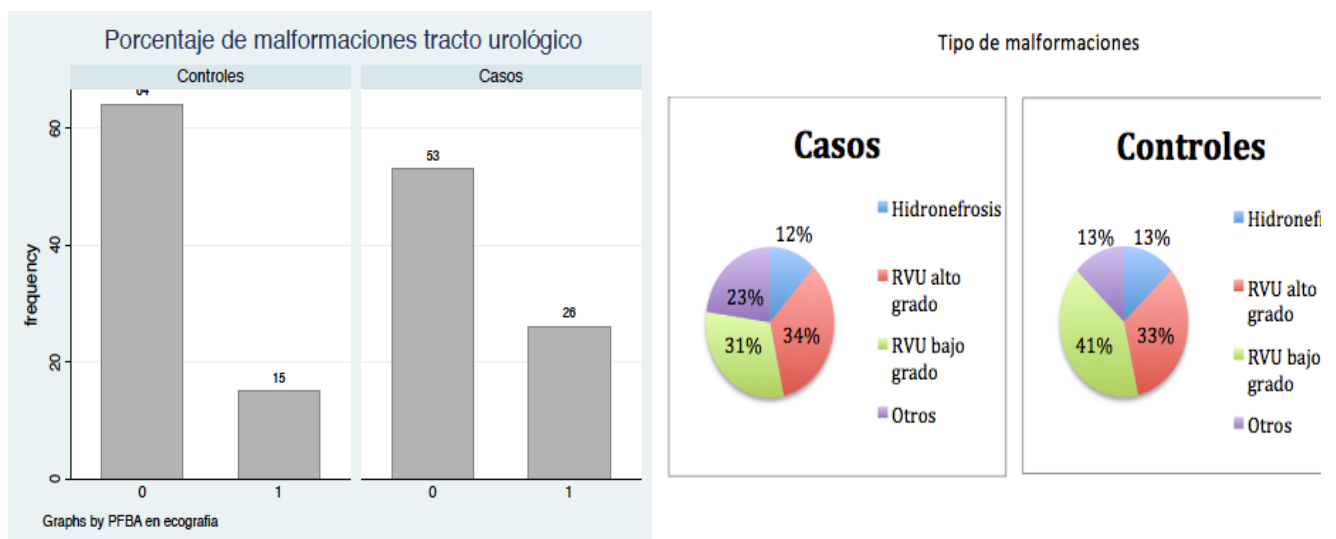
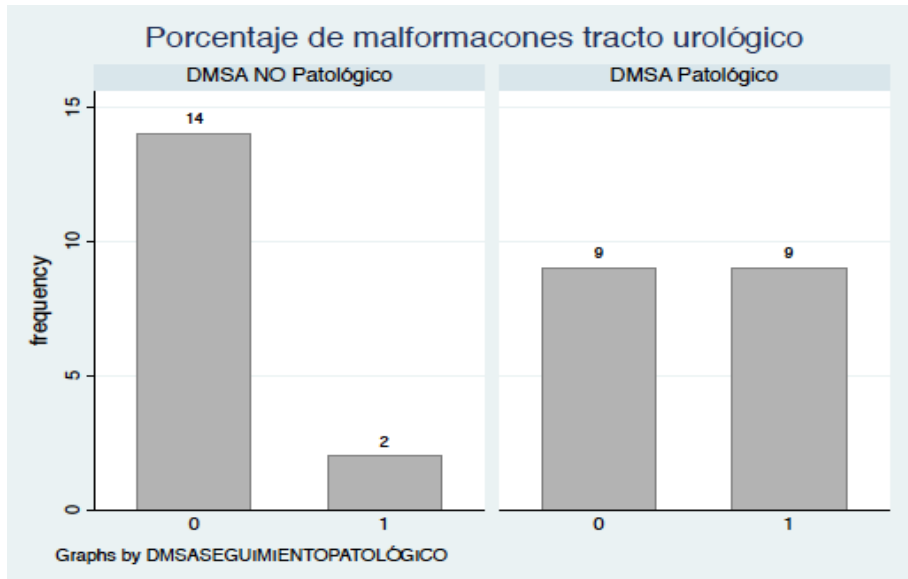
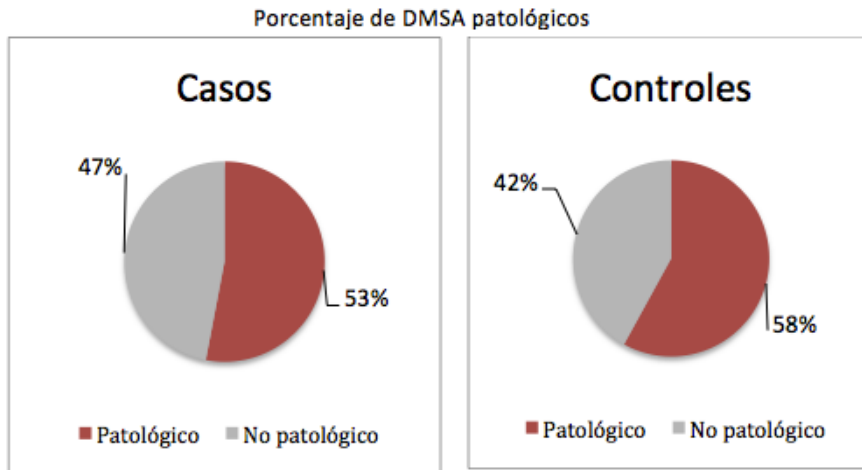


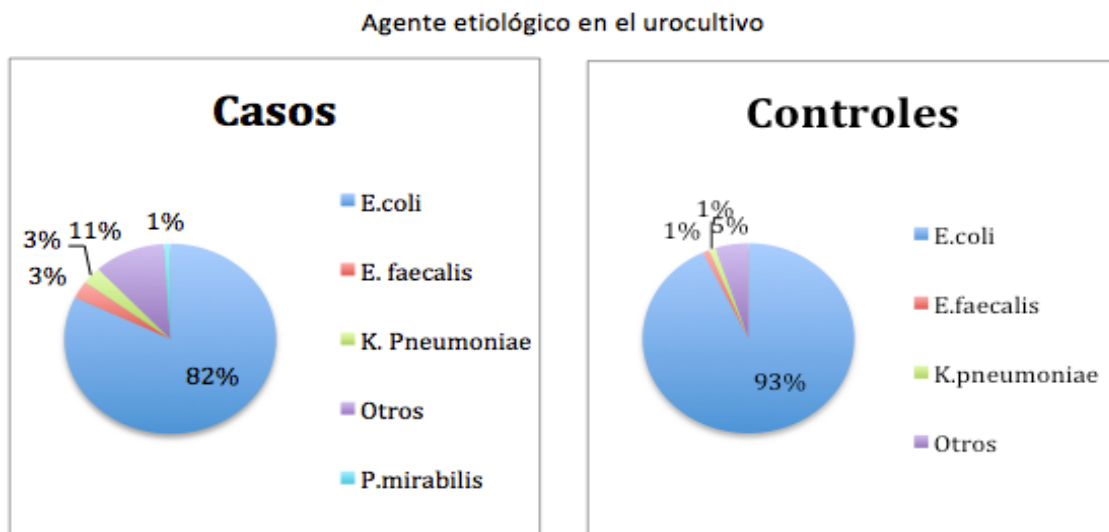
Figura 9. Diagrama de barras del porcentaje de malformaciones y diagrama sectorial de tipo de malformaciones urológicas en casos y controles.



**Figura 11.** Diagrama de barras entre porcentaje de malformaciones del tracto urológico y DMSA patológico en los pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda.



**Figura 12.** Diagrama sectorial de porcentajes de DMSA patológicos en casos y controles.



**Figura 14.** Diagrama sectorial del agente etiológico aislado en el urocultivo en casos y controles.

**ANEXO II: CUADERNO DE DATOS. FORMULARIO DE ACCES PARA LA INTRODUCCIÓN DE DATOS Y VARIABLES EMPLEADAS EN LA BASE DE DATOS.**

**PNFA**

|                        |                                |                                     |                          |   |                          |  |  |  |  |
|------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--|--|--|--|
| Id                     | <input type="text" value="1"/> |                                     |                          |   |                          |  |  |  |  |
| FN                     | <input type="text"/>           | Leucocituria                        | <input type="checkbox"/> | PFBA en ecografía                                 | <input type="checkbox"/> |  |  |  |  |
| Sexo                   | <input type="text"/>           | Hematuria                           | <input type="checkbox"/> | PFBA en TAC                                       | <input type="checkbox"/> |  |  |  |  |
| Fecha de Ingreso       | <input type="text"/>           | Proteinuria                         | <input type="checkbox"/> | DMSA inicial                                      | <input type="checkbox"/> |  |  |  |  |
| Fecha de alta          | <input type="text"/>           | Bacteriuria                         | <input type="checkbox"/> | Resultado   | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Fecha inicio fiebre    | <input type="text"/>           | Nitritos                            | <input type="checkbox"/> | Función renal relativa normalizada inicial RI     | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Fecha cese fiebre      | <input type="text"/>           | Urocultivo agente etiológico        | <input type="text"/>     | Función renal relativa normalizada inicial RD     | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Fecha DMSA inicial     | <input type="text"/>           | Otros agentes etiológicos           | <input type="text"/>     | DMSA seguimiento                                  | <input type="checkbox"/> |  |  |  |  |
| Fecha DMSA seguimiento | <input type="text"/>           | Método recogida de orina            | <input type="text"/>     | Resultado   | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Temperatura máxima     | <input type="text"/>           | Hemocultivo                         | <input type="checkbox"/> | Función renal relativa normalizada seguimiento RI | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Vómitos                | <input type="checkbox"/>       | Resultado                           | <input type="text"/>     | Función renal relativa normalizada seguimiento RD | <input type="text"/>     |  |  |  |  |
| Dolor flanco           | <input type="checkbox"/>       | Malformaciones del tracto urológico | <input type="checkbox"/> |   |                          |  |  |  |  |
| Síndrome miccional     | <input type="checkbox"/>       | Tipo de malformación                | <input type="text"/>     |   |                          |  |  |  |  |
| Convulsión febril      | <input type="checkbox"/>       | Otras malformaciones                | <input type="text"/>     |   |                          |  |  |  |  |
| Leucocitos             | <input type="text"/>           | Tratamiento antibiótico             | <input type="text"/>     |   |                          |  |  |  |  |
| Neutrófilos            | <input type="text"/>           | Otros antibióticos                  | <input type="text"/>     |   |                          |  |  |  |  |
| PCR                    | <input type="text"/>           | Duración antibioterapia             | <input type="text"/>     |   |                          |  |  |  |  |
| PCT                    | <input type="text"/>           |                                     |                          |   |                          |  |  |  |  |

| <b>VARIABLE</b>                 | <b>CARACTERIZACION</b>                | <b>CODIFICACION</b>       |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Fecha de nacimiento (FN)        | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Sexo                            | Categórica dicotómica (número)        | 0.Masculino<br>1.Femenino |
| Fecha de ingreso                | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Fecha de alta                   | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Fecha de inicio de la fiebre    | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Fecha de cese de la fiebre      | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Fecha de DMSA inicial           | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Fecha de DMSA seguimiento       | Cuantitativa discreta<br>(fecha/hora) |                           |
| Temperatura máxima              | Cuantitativa continua (número)        |                           |
| Vómitos                         | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Dolor en el flanco              | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Síndrome miccional              | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Convulsión febril               | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Leucocitos                      | Cuantitativa continua (número)        |                           |
| Neutrófilos                     | Cuantitativa continua (número)        |                           |
| Proteína C reactiva (PCR)       | Cuantitativa continua (número)        |                           |
| Procalcitonina (PCT)            | Cuantitativa continua (número)        |                           |
| Proteinuria                     | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Bacteriuria                     | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Nitritos                        | Categórica dicotómica (sí/no)         |                           |
| Agente etiológico en urocultivo | Categórica no dicotómica<br>(número)  | 1.Escherichia coli        |

|   |                                   |  |
|---|-----------------------------------|--|
|   |                                   | <p>2.Pseudomona aeruginosa</p> <p>3.Proteus mirabillis</p> <p>4.Enterococcus faecalis</p> <p>5.Staphylococcus aureus</p> <p>6.Staphylococcus saprophyticus</p> <p>7.Klebsiella pneumoniae</p> <p>8.Otros</p> |
| Otros agentes etiológicos en urocultivo | Categórica no dicotómica (texto)  |  |
| Método de recogida de orina             | Categórica no dicotómica (número) | <p>1.Bolsa colectora</p> <p>2.Recogida de orina al aire</p> <p>3.Sondaje vesical</p> <p>4.Punción suprapúbica</p> <p>5.Chorro medio</p>  |
| Hemocultivo positivo                    | Categórica dicotómica (sí/no)     |  |
| Agente aislado hemocultivo              | Categórica no dicotómica (texto)  |  |
| Malformaciones del tracto urológico     | Categórica dicotómica (sí/no)     |  |
| Tipo de malformación                    | Categórica no dicotómica (número) | <p>0.Estenosis pieloureteral</p> <p>1.Reflujo vesicoureteral bajo grado</p> <p>2.Reflujo vesicoureteral alto grado</p> <p>3.Estenosis ureterovesical</p> <p>4.Hidronefrosis</p> <p>5.Otros</p>               |
| Otras malformaciones urológicas         | Categórica no dicotómica (texto)  |  |
| Tratamiento antibiótico                 | Categórica no dicotómica (número) | <p>1.Amoxicilina-clavulánico</p> <p>2.Ampicilina</p> <p>3.Gentamicina</p>  |

|   |                                  |   |
|---|----------------------------------|---|
|   |                                  | 4.Cefotaxima<br>5.Ceftriaxona<br>6.Cefazolina<br>7.Cefmetazol<br>8.Cefepima<br>9.Ceftacidima<br>10.Quinolonas<br>11.Carbapenemes<br>12.Cotrimoxazol<br>13.Ampicilina-gentamicina<br>14.Cefotaxima-gentamicina<br>15.Otros |
| Otros antibióticos                                    | Categórica no dicotómica (texto) |   |
| Duración antibioterapia                               | Cuantitativa discreta (número)   |   |
| PFBA en ecografía                                     | Categórica dicotómica(sí/no)     |   |
| PFBA en TAC   | Categórica dicotómica(sí/no)     |   |
| DMSA inicial  | Categórica dicotómica (sí/no)    |   |
| Resultado DMSA inicial                                | Categórica no dicotómica (texto) |   |
| Función renal relativa normalizada en riñón izquierdo | Cuantitativa continua (número)   |   |
| Función renal relativa normalizada en riñón derecho   | Cuantitativa continua (número)   |   |
| DMSA seguimiento                                      | Categórica dicotómica (sí/no)    |   |
| Resultado DMSA seguimiento                            | Categórica no dicotómica (texto) |   |
| Función renal relativa normalizada en riñón izquierdo | Cuantitativa continua (número)   |   |
| Función renal relativa normalizada en riñón derecho   | Cuantitativa continua (número)   |   |

### ANEXO III

**CERTIFICADO DE IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES**

Centro: Hospital General Universitario  
Investigador Principal: Jesús Lucas García  
Servicio: Servicio de pediatría **Visto Bueno del Jefe de Zona**  
Código de Protocolo:  
Título: MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO DE CASOS-CONTROL.

**Dr./Dra. Ricardo Tosca Segura**, Jefe del Servicio de Pediatría del H.G.U. Castellón

**CERTIFICA:**

Que conoce y acepta la realización en su servicio del proyecto de Investigación titulado:  
**"MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO DE CASOS-CONTROL"**.

Que está de acuerdo con que este proyecto de investigación se lleve a cabo por el Investigador principal ...Jesús Lucas García.....

Castellón, 22 de FEBRERO de 2019

Castellón, 22 de Febrero de 2019

  
Fdo. Dr. Tosca Segura, Ricardo

## ANEXO IV

### COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dr/Dra: J. LUCAS GARCÍA , con DNI: 19011823T  
Servicio de: PEDIATRÍA  
Centro: HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

#### Hace constar:

Que ha evaluado el proyecto de investigación titulado: "MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO DE CASOS-CONTROL" Y que este respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudio.

Que acepta participar como investigador principal en este proyecto de investigación.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

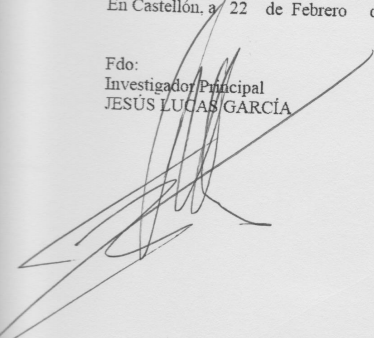
Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la memoria del proyecto con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el proyecto de investigación propuesto son idóneos.

En Castellón, a 22 de Febrero de 2019

Fdo:  
Investigador Principal  
JESÚS LUCAS GARCÍA



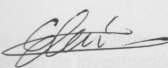


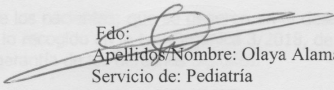
## ANEXO V

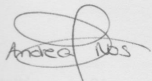
### COMPROMISO DE LOS COLABORADORES

Los abajo firmantes aceptan colaborar en el proyecto de investigación titulado: "MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIOS MULTICÉNTRICO DE CASOS-CONTROL.", comprometiéndose llevar a cabo el estudio en las condiciones descritas en la memoria del proyecto aprobada por el CEIC y respetando las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Castellón a 22 de Febrero de 2019

Fdo:   
Apellidos/Nombre: García Torres, Eva  
Servicio de: UJI  
D.N.I.: 20908551-X

Fdo:   
Apellidos/Nombre: Olaya Alamar, Vicente  
Servicio de: Pediatría  
D.N.I.: 29210352F

Fdo:   
Apellidos/Nombre: Nos Colom, Andrea  
Servicio de: Pediatría  
D.N.I.: 48136150W

## ANEXO VI

### CERTIFICADO DE IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

**Centro:** Hospital General Universitario

**Investigador Principal:** Jesús Lucas García

**Servicio:** Servicio de pediatría

**Código de Protocolo:**

**Título:** MARCADORES PREDICTIVOS DE PIELONEFRITIS FOCAL BACTERIANA AGUDA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO DE CASOS-CONTROL.

**Se hace constar:**

- Que el investigador principal abajo firmante ha aceptado participar como investigador principal de este ensayo clínico en el centro.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para la realización correcta y segura del estudio.
- Que habiendo sido evaluados los procedimientos a realizar en el centro, las instalaciones son idóneas para la realización del estudio.
- Que la realización del estudio no interfiere en el funcionamiento del Servicio implicado, ni de otros servicios.

Castellón a 22 de FEBRERO de 2019

Fdo.

Jesús Lucas García  
Investigador Principal

Fdo.

Dr. Ricardo Tosca  
Jefe de Servicio

**ANEXO VII**

**DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO LEY ORGÁNICA 3/2018, DE 5 DE DICIEMBRE, DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y GARANTÍA DE LOS DERECHOS DIGITALES.**

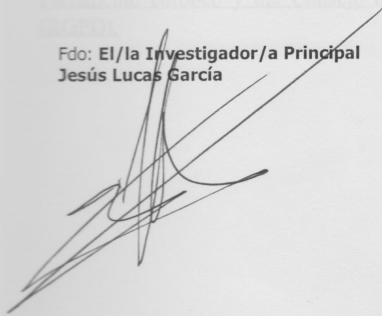
D/D<sup>a</sup> Jesús Lucas García, con DNI nº 19011823T, como investigador/a principal del proyecto: **"Marcadores predictivos de pielonefritis focal bacteriana aguda en pediatría. Estudio multicéntrico de casos-control"**

**DECLARO:**

Que en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple lo recogido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

En Castellón a, 01 de Marzo de 2019

Fdo: **El/la Investigador/a Principal**  
**Jesús Lucas García**



## ANEXO VIII

### SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Versión: 1 de junio de 2018

#### Estudio de Referencia:

Título: «**Marcadores predictivos de pielonefritis focal bacteriana aguda en pediatría. Estudio multicéntrico de casos-control**»  
Código de protocolo: «**Versión 1.0. 1 de marzo de 2019**»  
Investigador Principal en el Hospital Universitario General de Castellón: «**Jesús Lucas García\***»  
Investigadores colaboradores: «**Eva García Torres\*\*, Vicente Olaya Alamar\*, Andrea Nos Colom\***»  
Servicio de: «**Pediatría\***»  
Centro: **Hospital General Universitario de Castellón\* Facultad de Medicina Jaime I\*\***

D...Jesús Lucas García con domicilio en ..Calle Teniente Alloza nº 2 Esc 2 4º Piso Pta J Grao de Castellón.....  
Teléfono:620028444., Fax:....., Correo electrónico: lucas\_jes@gva.es.....

#### EXPONE:

Que desea llevar a cabo el proyecto de investigación referenciado en el encabezamiento utilizando datos de pacientes de registros clínicos.

Que el diseño del estudio no implica riesgos para los participantes. Que es un estudio retrospectivo y abarca un periodo de 8 años (2010 a 2018) y resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio; por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.

Que adjunta una Declaración de cumplimiento del Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

**ANEXO IX**

**SOLICITA:**

La exención de solicitar a los pacientes incluidos en el estudio el consentimiento informado para la realización de este proyecto de investigación.

En Castellón, a 01 de marzo de 2019.

Firmado: «**Jesús Lucas García**»  
Investigador principal

**SECRETARÍA DEL CEIC DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE  
CASTELLÓN**

## ANEXO X

### DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR DE CUMPLIMIENTO DEL REGLAMENTO (UE) N° 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO DE 27 DE ABRIL DE 2016 DE PROTECCIÓN DE DATOS (RGPD).

Versión: 1 de Junio de 2018

#### Estudio de Referencia:

Título: «Marcadores predictivos de pielonefritis focal bacteriana aguda en pediatría. Estudio multicéntrico de casos-control»

Código de protocolo: «Versión 1.0. 1 de marzo de 2019»

Investigador Principal en el Hospital Universitario General de Castellón: «Jesus Lucas García\*»

Investigadores colaboradores: «Eva García Torres\*\*, Vicente Olaya Alamar\*, Andrea Nos Colom\*»

Servicio de: «Pediatría\*»

Centro: Hospital General Universitario de Castellón\* Facultad de Medicina Jaume I\*\*

D. Jesús Lucas García para su participación en el estudio de referencia, hace constar:

Que en el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del citado estudio, se cumple el Reglamento (UE) n° 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

En Castellón, a 01 de Marzo de 2019

Fdo.: Don/Dña. «Jesus Lucas García»

Investigador Principal

JESUS LUCAS GARCIA  
Omnigrafo Joradi Editor CVN de FECYT  
Fecha del documento: 24/11/2018  
V 1.4.0  
78524ee930deb7fa2490e433226c0381

FECYT

## **ANEXO XI**

### **CRONOGRAMA**

Octubre 2018:

1. Búsqueda bibliográfica en Pubmed.
2. Gestión y selección bibliográfica mediante Mendeley.

Noviembre-Enero 2019:

1. Diseño del estudio.
2. Elaboración de la base de datos mediante el software Access de Microsoft Office.
3. Envío del proyecto a los centros colaboradores.

Febrero-Marzo 2019:

1. Recogida de datos.
2. Depuración de los datos.
3. Análisis e interpretación de los datos.

Abril 2019:

1. Redacción y elaboración del manuscrito.