



UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SERIADA DE LA PROTEÍNA C-REACTIVA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO DE PIELONEFRITIS AGUDA BACTERIANA CON ANTIBIOTERAPIA.



TRABAJO DE FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2017-2018

**Autor:** María Martí Monferrer

**Tutor:** Jesús Lucas García

Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón





UNIVERSITAT  
JAUME I

## 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: UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SERIADA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO DE PIELONEFRITIS AGUDA BACTERIANA CON ANTIBIOTERAPIA.**

ALUMNO/A: MARÍA MARTÍ MONFERRER

DNI: 20910662M

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:**

PCR: Proteína C Reactiva / C Reactive Protein

PCT: Procalcitonina / Procalcitonin

IQR: Intervalo Intercuartil / Interquartile interval

ITU: Infección del tracto urinario / Urinary tract infection

## 1. ABSTRACT

**Introduction:** Acute bacterial pyelonephritis is a frequent pediatric infection. Its diagnosis is based on biochemical parameters such as C-reactive protein (CRP) and Procalcitonin. CRP is usually used to assess the evolution of patients, despite the lack of bibliography in this regard.

**Objectives:** To evaluate the usefulness of CRP during follow-up as a predictive test of clinical improvement in patients with acute bacterial pyelonephritis with antibiotic therapy. Identify clinical variables related to CRP levels during follow-up.

**Methods:** Observational study of retrospective cohort of 81 clinical records of patients from 1 month to 14 years admitted to Pediatrics of the Hospital General Universitario de Castellón between 2016 and 2017 diagnosed of acute bacterial pyelonephritis.

**Results:** Patients with acute pyelonephritis with antibiotic therapy and clinical improvement had a 78% reduction in CRP, which is why CRP can be considered useful for the prediction of therapeutic efficacy. Patients with acute focal pyelonephritis did not present this reduction. Procalcitonin on admission is associated with development of acute focal pyelonephritis.

**Conclusions:** The serial determination of CRP in children diagnosed with acute bacterial pyelonephritis with antibiotic therapy was useful as a predictor of improvement. Patients with acute focal pyelonephritis presented a minor CRP reduction.

**Keywords:** Acute bacterial pyelonephritis, acute focal pyelonephritis or acute focal nephrony, C-reactive protein, procalcitonin, pediatrics.

## RESUMEN

**Introducción:** La pielonefritis aguda bacteriana es una infección pediátrica frecuente. Su diagnóstico se apoya en parámetros bioquímicos como la Proteína C reactiva (PCR) y la Procalcitonina. La PCR es habitualmente empleada para valorar la evolución de los pacientes, pese a la inexistencia de bibliografía al respecto.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de la PCR durante el seguimiento como prueba predictiva de mejoría clínica en pacientes con pielonefritis aguda bacteriana con antibioterapia. Identificar variables clínicas relacionadas con niveles de PCR durante el seguimiento.

**Métodos:** Estudio observacional de cohorte retrospectiva de 81 historias clínicas de pacientes de 1 mes a 14 años ingresados en Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón entre 2016 y 2017 diagnosticados de pielonefritis aguda bacteriana.

**Resultados:** Los pacientes con pielonefritis aguda en tratamiento con antibioterapia con mejoría clínica presentan una reducción de PCR del 78% por lo que la PCR puede considerarse útil para la predicción de eficacia terapéutica. Los pacientes con pielonefritis focal aguda no presentaron dicha reducción. La Procalcitonina al ingreso se relaciona con el desarrollo de pielonefritis focal aguda.

**Conclusiones:** La determinación seriada de PCR en niños diagnosticados de pielonefritis aguda bacteriana con antibioterapia fue útil como predictor de mejoría. Los pacientes con pielonefritis aguda focal presentaron una menor reducción de PCR.

**Palabras clave:** Pielonefritis aguda bacteriana, pielonefritis focal aguda o nefronia focal aguda, proteína C reactiva, Procalcitonina, pediatría.

## **2. EXTENDED SUMMARY**

### **INTRODUCTION AND OBJECTIVES**

Acute bacterial pyelonephritis is one of the most frequent pediatric infections in our environment. It is an infection of the upper urinary tract, and is characterized by involvement of the renal parenchyma. It must be differentiated from lower urinary tract infections, since these do not affect the renal parenchyma. This infection does not lack of potential complications, such as the development of kidney lesions that can cause high blood pressure or chronic kidney disease. Therefore, its diagnosis and early treatment are of great importance.

The diagnosis of suspected urinary tract infection with involvement of the renal parenchyma is clinical, based on the presence of high fever of sudden onset, symptoms of systemic involvement as well as elevation of acute phase reactants (C-reactive protein and Procalcitonin) or alteration of maximum urinary osmolality after water restriction test and / or desmopressin stimulation. It is common to find leukocytosis, pyuria and positive urine cultures as usual signs.

On the other hand, there is a disease called acute focal pyelonephritis or acute focal nephronia, which is uncommon. Nevertheless it can cause a very important renal damage. Acute focal nephronia is a state located between acute bacterial pyelonephritis and renal abscess, and may be indistinguishable from uncomplicated acute pyelonephritis, given the absence of specific clinical signs and symptoms.

As mentioned, the elevation of acute phase reactants plus a compatible clinic pattern can guide the clinicians to the clue of acute bacterial pyelonephritis, with a huge bibliographic backup that supports the use of these biochemical parameters as an important diagnostic tool. In our medical environment, the use of these markers is widely extended, specially the C-reactive protein as a predictive test of clinical improvement in the follow-up of patients admitted after the initiation of antibiotic treatment, although there is no scientific evidence which supports it.

Therefore, the intention of this article was to evaluate the usefulness of CRP during the clinical follow-up of patients with acute pyelonephritis admitted to the pediatric ward, as a marker of clinical improvement.

Moreover, a descriptive analysis of the patients affected by this pathology in our area was carried out, as well as a comparison of the patients characteristics with the existing literature. Finally, the objective of identifying patients who could benefit from a serial CRP determination was set.

## **METHODS**

An observational study was carried out, of an historical analytical cohort type. The study period included those patients admitted to the Pediatrics ward of the Hospital General Universitario de Castellón from January 1, 2016 to December 31, 2017. Participants whose ages ranged from 1 month to 14 years old were included in the study, all of them diagnosed with acute bacterial pyelonephritis.

A retrospective review of 81 clinical records of patients who met the inclusion criteria and exceeded the exclusion criteria was performed, collecting the variables of interest. Some of these were: C-reactive protein, Procalcitonin and Leukocytes on admission, method of sample collection for urine culture, presence of focal pyelonephritis, presence of malformations of the urological tract, etiologic agent causing the condition, and intravenous antibiotic therapy.

The storage of the data was carried out in a database created with the Microsoft Office Access software.

In addition, for descriptive statistics, the median and the interquartile range were used as measure for quantitative variables, given that our data showed a non-normal distribution. As for the qualitative variables, the percentages were used.

For analytic statistics, the Shapiro-Wilk normal test, T- Student, Mann-Whitney, Chi-squared, exact's Fisher and Spearman's correlation tests were practiced. The analysis of these data was carried out with the statistical program Stata 13.

## **CONCLUSIONS**

It has been possible to confirm that the epidemiological and analytical data of the sample are similar to the series of urinary tract infection described in the literatura.

After the statistical analysis of the data, it was found that the request for a serial determination of C-reactive protein in the follow-up of all pediatric patients diagnosed with acute bacterial pyelonephritis that met our inclusion criteria is a useful, but not a necessary test, since it was observed that it is a parameter that was reduced, along with the establishment of antibiotherapy and the reduction of fever.

Nevertheless, its use in patients with acute focal bacterial pyelonephritis could be interesting to determine the duration of intravenous antibiotic therapy, since the data presented in this study indicated that there is a relationship between acute focal nephronia and persistent high CRP levels.



On the other hand, a not expected fact was found during the analysis, about which there was no bibliography about: those patients with elevated Procalcitonins at admission had an association with the development of acute focal pyelonephritis. This fact should be studied with a larger sample, given that the relationship was not statistically significant.

Regarding the limitations of the study, there was a reduced sample size. Moreover, the retrospective review of medical records, added to the way of collecting certain data may have influenced the results obtained.

To conclude, it should be noted that there is little literature about acute focal nephrony, as it is an infrequent and possibly underdiagnosed entity, on which it would be interesting to focus a greater number of investigations.

### 3. INTRODUCCIÓN

La pielonefritis aguda es una de las infecciones pediátricas más frecuentes en nuestro medio. Se trata de una infección del tracto urinario superior, que se caracteriza por afectación del parénquima renal. Su diagnóstico precoz junto a su manejo adecuado son de gran importancia a la hora de prevenir posibles complicaciones como hipertensión arterial y enfermedad renal crónica<sup>[1]</sup>. Debe diferenciarse de las infecciones del tracto urinario inferior, que no afectan al parénquima renal<sup>[2]</sup>.

Sospecharemos afectación del parénquima renal ante los siguientes hallazgos: fiebre de inicio brusco de  $>38,5^{\circ}$  y/o afectación sistémica, elevación de los reactantes de fase aguda, Proteína C reactiva (PCR)  $>20$  mg/l y/o Procalcitonina  $>1$  ng/ml, y alteración de la osmolaridad máxima urinaria tras restricción hídrica y/o estímulo con desmopresina. Síntomas típicos son dolor en el flanco y zona costovertebral, disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico. Como signos habituales presenta: leucocitosis, piuria, y cultivos urinarios positivos<sup>[3]</sup>. Por lo tanto, ante un paciente pediátrico con esta clínica de sospecha, orientaremos el diagnóstico hacia esta entidad<sup>[4]</sup>.

Además, es importante conocer existencia de la pielonefritis focal aguda, o nefronia focal aguda. Se trata de una infección bacteriana aguda poco frecuente, localizada en el riñón, y se conoce como una entidad ubicada entre la pielonefritis aguda no complicada y el absceso renal. Esta infección puede ser muy difícil de distinguir clínicamente de la pielonefritis aguda no complicada, ya que no existen síntomas ni signos específicos que las diferencien<sup>[5]</sup>.

La prueba Gold Standard a la hora de valorar la afectación parenquimatosa renal es la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico<sup>[1]</sup>, tanto de forma aguda como para evaluar el daño renal residual tras la infección. No obstante, por su mayor disponibilidad y su inocuidad, en nuestro medio utilizamos la ecografía doppler renal en la mayoría de los casos, que tiene una correlación con los hallazgos en la gammagrafía como se demuestra en la bibliografía<sup>[2]</sup>. A su vez, la prueba más sensible y específica para diagnosticar la nefronia focal aguda es la Tomografía Computarizada, sin embargo su uso en niños se reserva para ecografías dudosas o mala respuesta a tratamiento<sup>[6,7]</sup>.

Por otro lado los agentes causales más habituales de pielonefritis aguda bacteriana en nuestro medio son los bacilos gram negativos; de ellos *Escherichia Coli* es la bacteria causante de más del 75% de estas infecciones<sup>[1]</sup>, otros gérmenes que la producen son *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomona Aeruginosa* o *Enterococcus*. En cuanto a la nefronia focal, *Escherichia Coli* también es el agente causal más frecuentemente aislado.

En cuanto al tratamiento de esta infección, la antibioterapia empírica precoz, instaurada tras la recogida de cultivos microbiológicos, es clave para el alivio de los síntomas y la prevención de complicaciones. Los antibióticos más apropiados para esta entidad son las Cefalosporinas de 3ª generación, Amoxicilina-Clavulánico o Aminoglucósidos<sup>[8]</sup>. La vía de administración, oral o intravenosa, depende del estado del paciente, y la duración recomendada de la antibioterapia es de entre 7 a 14 días generalmente.

Ante un paciente con clínica de sospecha de pielonefritis aguda, los parámetros bioquímicos más empleados en nuestro medio para orientar el diagnóstico son la Proteína C reactiva y la Procalcitonina<sup>[7]</sup>. También son comúnmente empleadas durante el seguimiento de esta patología una vez ya diagnosticada, y como valoración de la respuesta al tratamiento<sup>[9]</sup>.

La Proteína C reactiva es una proteína sérica de origen hepático, que es estimulada por la interleuquina 6, y aparece en sangre periférica pocas horas tras manifestarse una infección bacteriana<sup>[8]</sup>. Su determinación cuantitativa es rápida, sencilla y con poco requerimiento de volumen de muestra, y está al alcance de todos los laboratorios de bioquímica. Se utiliza en la práctica clínica como reactante de fase aguda, y sus niveles por encima de 20 mg/l son indicativos de infección bacteriana. Su utilidad como marcador de inflamación es indiscutible, sin embargo, su especificidad como marcador de infección bacteriana no lo es<sup>[1]</sup>. No obstante, en los pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de pielonefritis aguda es una práctica habitual su empleo como marcador de mejoría de la infección tras la instauración de antibioterapia.

La Procalcitonina es un péptido precursor de la hormona calcitonina, compuesto por 116 aminoácidos, y es sintetizado por las células parafoliculares tiroideas así como por células pulmonares e intestinales neuroendocrinas. Se piensa que este péptido se incrementa en respuesta a estímulos proinflamatorios, especialmente bacterianos<sup>[1],[3]</sup>.

Existe abundante bibliografía acerca de la utilización de la Proteína C reactiva y la Procalcitonina como métodos adecuados para el diagnóstico de pielonefritis aguda bacteriana, tanto en niños<sup>[7]</sup> como en adultos, ya que ambos péptidos poseen una alta sensibilidad para la detección de este proceso<sup>[2],[4]</sup>, sin embargo, no encontramos evidencia científica que apoye la determinación seriada de estos péptidos como marcador de mejoría tras la antibioterapia<sup>[9]</sup>.

Así pues, la justificación del estudio es analizar la utilidad de la PCR, durante el seguimiento clínico de pacientes con pielonefritis aguda ingresados en la sala de hospitalización de Pediatría, como marcador de mejoría clínica, ya que es habitualmente solicitada en nuestro entorno.

### **3.1. HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis es: ¿Es útil la determinación seriada de la PCR para evaluar la eficacia de la antibioterapia en pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de pielonefritis aguda bacteriana?

### **3.2. OBJETIVO PRIMARIO**

El objetivo primario de este estudio es evaluar la utilidad de la PCR durante el seguimiento como prueba predictiva de mejoría clínica en pacientes diagnosticados de pielonefritis aguda bacteriana tratados con antibioterapia.

### **3.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Análisis descriptivos de los pacientes con pielonefritis aguda ingresados en la sala de pediatría del Hospital General Universitario de Castellón.

Identificar variables clínicas que se relacionan con los niveles de PCR durante el seguimiento clínico.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **Tipo de estudio.**

Estudio observacional de cohortes histórica analítico.

#### **Periodo de estudio.**

1 de Enero de 2016-31 de Diciembre de 2017.

### **4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años ingresados en la sala de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón entre los años 2016 y 2017 con el diagnóstico de pielonefritis aguda bacteriana.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con otros diagnósticos durante el ingreso.
2. Pacientes trasladados a otros hospitales.
3. Pacientes que no se ha realizado el seguimiento en las consultas externas de Nefrología Infantil.
4. Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida.
5. Pacientes con insuficiencia hepática.
6. Pacientes trasplantados.
7. Pacientes con otras patologías que, a criterio de los investigadores, pueda existir un factor de confusión para una evaluación correcta de los resultados.

### **4.3. METODOLOGÍA**

Revisión retrospectiva de historia clínicas de 81 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes y 14 años ingresados en la sala de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón entre los años 2016 y 2017 con el diagnóstico de pielonefritis aguda bacteriana.

Las variables recogidas para este estudio se describen a continuación: número de identificación, como variable clave, fecha de nacimiento, fecha de ingreso, fecha de alta, fecha PCR de control, sexo, fiebre codificada como  $<38^{\circ}\text{C}$ , entre  $38-39^{\circ}\text{C}$  y  $>39^{\circ}\text{C}$ , presencia de síndrome miccional, frecuencia cardíaca, leucocitos, Proteína C reactiva y Procalcitonina al ingreso, presencia de malformaciones del tracto urológico, presencia de pielonefritis focal bacteriana aguda, método de recogida de la muestra para urocultivo codificado como sondaje vesical, chorro medio o bolsa colectora, positividad de hemocultivos, agente etiológico causante del cuadro, antibioterapia intravenosa pautada, valor de la PCR de control al alta, días de evolución de fiebre en casa, horas de evolución de fiebre durante el ingreso, valor de la PCR durante el ingreso (obtenida entre los días 3 y 5 de ingreso), fecha de obtención de la PCR intermedia y modificación de la actitud tras la PCR de control.

En este estudio consideramos el diagnóstico de pielonefritis aguda como un cuadro de fiebre de inicio brusco de  $>38,5^{\circ}$  y/o afectación sistémica, alteración de la osmolalidad máxima urinaria tras restricción hídrica y/o estímulo con desmopresina, elevación de los reactantes de fase aguda, PCR  $>20$  mg/l y/o Procalcitonina  $>1$  ng/ml, acompañado de síntomas típicos como dolor en el flanco y zona costovertebral, disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico. Como signos habituales presenta: leucocitosis, piuria, y cultivos urinarios positivos.

La PCR se obtuvo mediante turbimetría, en el laboratorio de bioquímica del Hospital General Universitario de Castellón. A partir de los datos obtenidos con la PCR de ingreso y la PCR intermedia obtenida entre los días 3 y 5, se calculó el porcentaje de reducción de la PCR, y se categorizó la variable de reducción al 50% de la PCR.

Se definió buena evolución clínica como la desaparición de la fiebre tras la instauración de la antibioterapia.

#### **4.4. ESTADÍSTICA**

El almacenamiento de los datos se realizó en una base de datos creada con el software Access de Microsoft Office. Se adjunta en anexo la imagen del formulario creado para la introducción de los datos.

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.

Para la estadística descriptiva, representamos las variables cualitativas mediante porcentajes, y las variables cuantitativas mediante mediana y rango intercuartil. Se han utilizado los siguientes tests estadísticos: prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, T-student, U de Man-Whitney, Xi-cuadrado, prueba exacta de Fisher y test de correlación de Spearman.

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

#### **4.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS 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 de Protección de datos de Carácter Personal (Ley orgánica 15/1999, 13 de diciembre, BOE 1999;298,14-XII: 43088-99).

El estudio fue remitido para su evaluación a la comisión de investigación clínica del hospital General Universitario de Castellón.

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

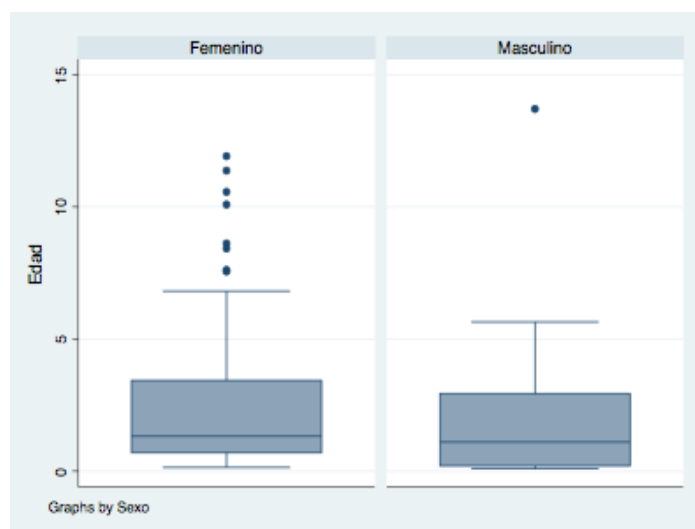
## 5. RESULTADOS

### 5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Un total de 81 pacientes fueron diagnosticados de Pielonefritis Aguda Bacteriana e ingresados en la sala de hospitalización del Hospital General de Castellón entre los años 2016 y 2017. 67 (82,72%) fueron niñas y 14 (17,28%) niños.

Las edades de los pacientes variaron entre 1 mes y 14 años, siendo la mediana de 1 año y 4 meses (Intervalo Intercuartil (IQR): 8 meses-2 años). (Ver figura 1 y tabla 1 en anexo).

La distribución de edades por sexos se muestra en la figura 2. En las pacientes de sexo femenino la mediana de edad fue de 1 año y 4 meses (IQR: 9 meses-2 años). En los pacientes de sexo masculino la mediana de edad fue de 1 año y 1 mes (IQR: 9 meses- 1 año).



**Figura 2.** Diagrama de cajas de las distribuciones de edad de la muestra por sexos.

En los pacientes menores de 3 meses el sexo masculino fue del 66,67%, dado la mayor frecuencia de malformaciones del tracto urológico en el sexo masculino.

20 participantes (24,69%) estaban diagnosticados de malformaciones urológicas. En las pacientes de sexo femenino el porcentaje de malformaciones urológicas fue del 22%, y en los pacientes varones fue del 36% (ver figura 3 anexo).

La distribución del grado de la fiebre de los participantes fue: 4 (4,94%) presentaron una temperatura menor de 38°C, 24 (29,63%) presentaron una temperatura entre 38 y 39°C y 53 (65,43%) presentaron una temperatura mayor o igual a 39°C. 21 niños (25,92%) presentaron síndrome miccional.

Los datos analíticos recogidos al ingreso (leucocitos, PCR y Procalcitonina) están representados en la tabla 1 y figura 4 del anexo. Al ingreso hospitalario se solicitó hemocultivo en un 71,60 % de casos, de los cuales 58 (96,66%) fueron negativos.

La ecografía doppler renal se realizó en el 100% de los pacientes, objetivándose la presencia de Pielonefritis focal en 6 pacientes (7,41%) (ver figura 5 en anexo).

En relación a la etiología, encontramos al agente causante de la pielonefritis en 75 de ellos, siendo la *Escherichia Coli* el responsable en 68 pacientes (90,67%), (la distribución de la etiología está representada en la figura 6 en anexo). *Escherichia Coli* fue la responsable del 100% de las 5 pielonefritis focales agudas en las que se filió el agente causante.

El medio de obtención de la muestra fue mediante bolsa colectora en un 36%, chorro medio en un 41% o sondaje vesical en un 23%.

La antibioterapia más utilizada en la pielonefritis fue Gentamicina, empleada con 53 niños (65%) (ver figura 7 en anexo). En los 6 pacientes menores de 3 meses el tratamiento más utilizado fue la combinación de Ampicilina-Gentamicina, en un 66%, en los 28 pacientes con edades comprendidas entre 3 y 12 meses se usó Gentamicina en un 86% de los pacientes, y en los 46 pacientes mayores de 12 meses se empleó Gentamicina en un 59%.

Los 6 pacientes con pielonefritis focal aguda fueron tratados con Cefotaxima en un 66%.

Los días de ingreso variaron entre 2 y 8 días como máximo, con una media de 4 días y medio.

Todos los pacientes respondieron a la antibioterapia pautada desapareciendo la fiebre.

## **5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

En cuanto al porcentaje de reducción de la PCR respecto al ingreso registrado en 51 pacientes, la mediana fue de 77,99% (IQR 65,38-86,57) (ver tabla 2 y figura 8 en anexo). La reducción de más de un 50% de la PCR de control respecto al ingreso se produjo en 47 pacientes (92,16%) (ver figura 9 en anexo).

La reducción de más de un 50% de los valores de la PCR se ha estudiado con los valores analíticos al ingreso (leucocitos, PCR y Procalcitonina), días de fiebre en domicilio y la presencia de malformaciones del tracto urológico, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 3 en anexo).

Sin embargo, si objetivamos una relación estadísticamente significativa con la presencia de pielonefritis focal aguda ( $p$  0.027) (ver tabla 4).



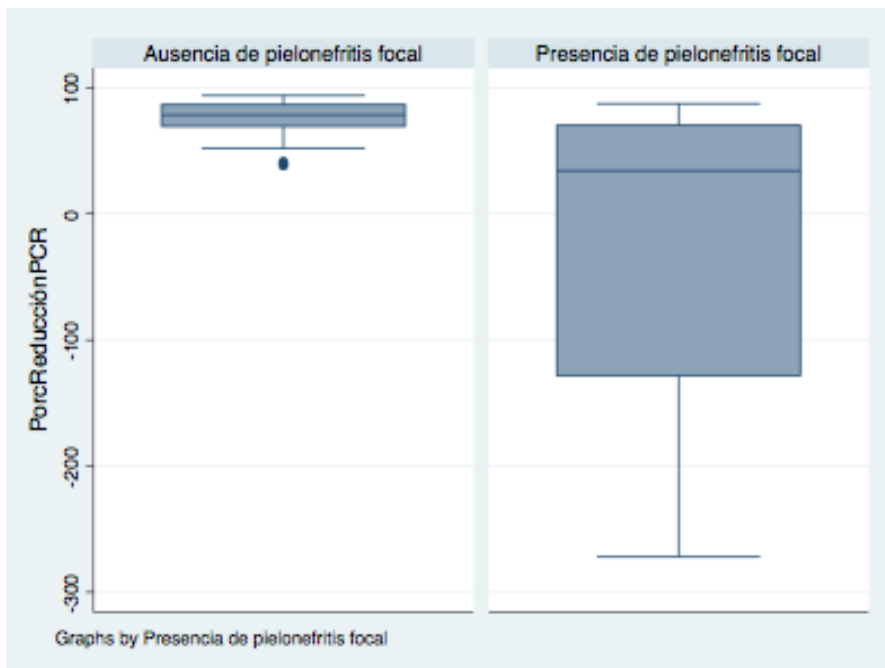
	N		No reducción 50%	Reducción 50%	p-valor	Test estadístico
Presencia de Pielonefritis focal	51	Ausencia de Pielonefritis focal	2	45	0,027	Fisher
		Presencia de Pielonefritis focal	2	2		

**Tabla 4.** Relación entre presencia de Pielonefritis focal aguda y reducción del valor inicial del 50% de PCR.

También se relacionó la presencia o ausencia de pielonefritis focal aguda con el porcentaje de reducción de la PCR encontrándose diferencias estadísticamente significativas con los test paramétricos y en los límites de significación con los test no paramétricos (ver tabla 5 y figura 10).

Porcentaje de reducción PCR								
	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	p-valor	Test Estadístico	p-valor	Test Estadístico
Ausencia de Pielonefritis focal	47	78,46	69,46	86,57	0,000	t-Student	0,058	Mann-Whitney
Presencia de Pielonefritis focal	4	34,24	-128,16	70,11				
	51							

**Tabla 5.** Relación entre presencia de pielonefritis focal aguda y porcentaje de reducción de PCR.

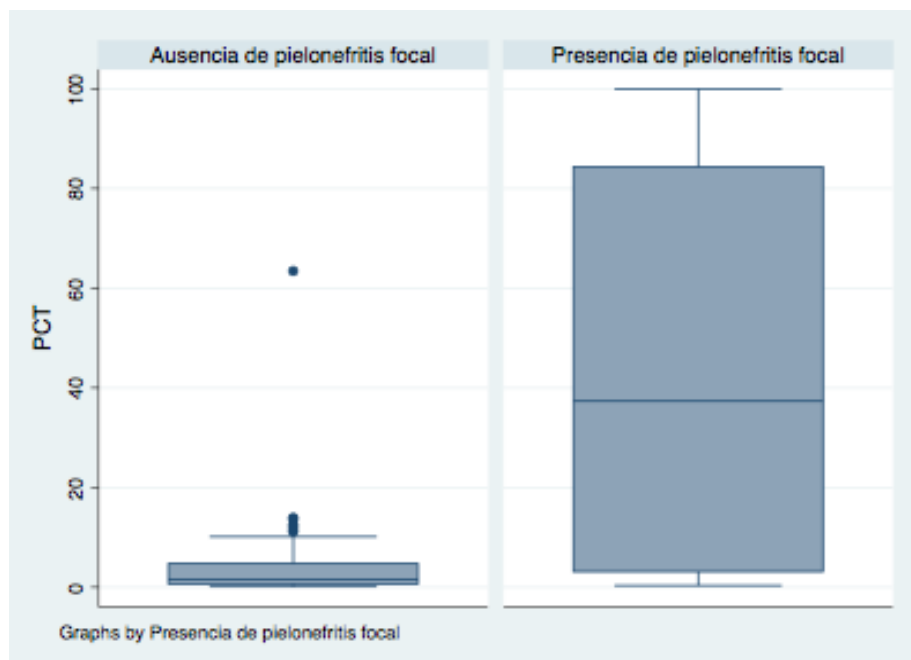


**Figura 10.** Diagrama de cajas donde se observa la diferencia de reducción de la Proteína C reactiva en presencia o ausencia de pielonefritis focal bacteriana aguda.

Hemos estudiado la relación entre la presencia de pielonefritis aguda focal y los datos analíticos al ingreso y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la PCR, sin embargo para la Procalcitonina se objetivó que si existe una relación. En la tabla 6 se puede ver como la mediana de Procalcitonina al ingreso en el grupo sin pielonefritis focal fue de 1,22, mientras que en el grupo con pielonefritis focal se obtuvo una mediana de 37,33. Asimismo en la figura 11 se aprecia la distribución de los valores de Procalcitonina al ingreso en el grupo con pielonefritis aguda bacteriana no complicada y en el de pielonefritis aguda focal.

PCR al ingreso						
	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	p-valor	Test Estadístico
Ausencia de pielonefritis focal	75	117,87	74,52	160,66	0,459	Mann-Whitney
Presencia de pielonefritis focal	6	142,90	100,46	231,95		
	81					
Procalcitonina al ingreso						
Ausencia de pielonefritis focal	48	1,22	0,47	3,54	0,110	Mann-Whitney
Presencia de pielonefritis focal	4	37,33	3,14	84,36		
	52					

**Tabla 6.** Relación entre la PCR y la Procalcitonina al ingreso con la presencia o ausencia de pielonefritis focal aguda.



**Figura 11.** Diagrama de cajas de la distribución de valores de Procalcitonina al ingreso en presencia y ausencia de pielonefritis focal aguda.

Finalmente se evaluó el grado de correlación entre la PCR y la Procalcitonina, obteniéndose datos que indican que existe una correlación débilmente positiva entre ellas, estadísticamente significativa, como se muestra en el gráfico 12 del anexo.

## 6. DISCUSIÓN

La distribución de la edad de los pacientes de nuestro estudio muestra cómo la gran mayoría de nuestros participantes fueron menores de 2 años (IQR 8 meses -2 años), con una mediana de 1 año y 4 meses, a pesar de que en nuestros criterios de inclusión se fijó el margen superior en 14 años.

Por otro lado, más del 80% de los pacientes fueron del sexo femenino, debido a que por motivos anatómicos el tracto digestivo y urinario están más próximos que en los varones. No obstante, esta relación se invirtió en los pacientes de menor edad, predominando el sexo masculino en menores de 3 meses, debido a la mayor frecuencia de malformaciones del tracto urinario en el sexo masculino, que a una edad temprana aumentan la incidencia de infecciones del tracto urinario.

Está descrito que el desarrollo de pielonefritis aguda bacteriana en menores de 2 años, y la presencia de ciertas malformaciones del tracto urológico, como el reflujo vesicoureteral, entre otros, son factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal permanente (cicatrices), con posibilidad de hipertensión arterial en el adulto e insuficiencia renal crónica.

Asimismo, teniendo en cuenta que más de un 50% de nuestros participantes fueron menores de 2 años, y que la tasa de malformaciones del tracto urológico llegó hasta el 36% en el caso de los pacientes varones, podemos afirmar que una proporción importante de los pacientes que desarrollan una pielonefritis aguda están en riesgo de desarrollar complicaciones serias.

En cuanto al grado de fiebre al ingreso, destaca que en torno al 65% de los pacientes presentaron una temperatura mayor o igual a 39°C. La presencia de fiebre en un niño menor de 2 años correctamente vacunado, debe orientar hacia una Pielonefritis aguda bacteriana, ya que esta es la causa más frecuente de infección bacteriana grave en menores de 36 meses con fiebre sin foco. En esta entidad los hemocultivos suelen ser negativos (a excepción de los recién nacidos, excluidos de nuestro estudio, y de los menores de 3 meses). Acorde a esto, nuestro estudio mostró que aproximadamente el 97% de los hemocultivos solicitados fueron negativos.

Por otro lado, y en concordancia con la bibliografía existente, el germen más frecuentemente aislado en los urocultivos fue *Escherichia Coli*, en concreto fue el causante de todos los casos de pielonefritis focal de nuestro estudio. Otros bacilos gram negativos que se aislaron en menor

frecuencia fueron *Klebsiela Pneumoniae* y *Pseudomona Aeruginosa*, y cocos gram positivos como *Enterococo Faecalis*.

En cuanto al método de recogida de la muestra de orina para urocultivo, en los pacientes continentales se obtuvo mediante chorro medio, una prueba con aceptable sensibilidad y especificidad. No obstante, observamos que se obtuvo mediante bolsa colectora en un porcentaje elevado del total de participantes (36%), a pesar de que se trata de una prueba con una elevada tasa de falsos positivos (>50%) y que requiere una confirmación con otra prueba de mayor fiabilidad (chorro medio recogido al vuelo o sondaje vesical) si arroja un resultado positivo. En cambio, el sondaje vesical se utilizó en una proporción muy inferior, a pesar de presentar una sensibilidad y especificidad casi equiparables a la punción suprapúbica, que es la prueba de referencia en los menores de 3 meses.

Como prueba de imagen, se solicitó una ecografía doppler renal en todos los pacientes, que detectó áreas compatibles con pielonefritis focal aguda en un 7,41% de ellos. La pielonefritis focal aguda es un estado intermedio entre la pielonefritis aguda no complicada y el absceso renal, pudiendo evolucionar a este<sup>[10]</sup>. En niños con pielonefritis aguda su incidencia llega al 8%, pudiendo también ser bilateral. La vía de infección habitual es ascendente, y hematógena en menor medida. Fue descrita por primera vez por Rosenfield en 1979, quien la definió como “masa renal causada por infección focal aguda sin licuefacción”. Afecta a uno o más lóbulos renales, de manera análoga a una neumonía lobar<sup>[11]</sup>.

Su diagnóstico se lleva a cabo radiológicamente. La ecografía, por ser no invasiva, de bajo coste y accesible es el primer estudio que se solicita en pacientes con pielonefritis aguda que no responden favorablemente a la antibioterapia. En esta, se observa una lesión focal, hipoeoica, irregular, con pérdida de la diferenciación corticomedular y bordes mal definidos, pudiéndose asociar a aumento del tamaño renal. Si la ecografía se combina con la técnica Doppler puede verse hipovascularización en el área afecta<sup>[10,12,13]</sup>.

La prueba más sensible y específica para diagnosticarla es la tomografía computarizada, sin embargo su uso en niños se reserva para ecografías dudosas o escasa respuesta al tratamiento [7].

El urocultivo es generalmente positivo, evidenciándose bacteriemia en hasta un 30% de los casos. El agente etiológico más frecuente es *Escherichia Coli*<sup>[12]</sup>. Se ha visto que el reflujo vesicoureteral es un factor predisponente, sobre todo en niños, así como estados de inmunodepresión, ya que se han visto casos en pacientes con riñones trasplantados. La fiebre

prolongada previa al ingreso, y la positividad de los urocultivos a *Escherichia Coli* se han relacionado como factores de riesgo para necesidades de antibioterapia más prolongada<sup>[14]</sup>.

Todos nuestros pacientes respondieron a la antibioterapia pautada, desapareciendo la fiebre, y los días de ingreso hospitalario (en tratamiento con antibioterapia intravenosa) variaron entre 2 y 8, completándose con antibioterapia oral al alta hasta cumplir los días de tratamiento pautados.

El antibiótico intravenoso más utilizado fue el aminoglucósido Gentamicina, seguido de las cefalosporinas de 3ª generación Cefotaxima y Ceftriaxona.

Centrándonos ahora en los resultados que se obtuvieron tras el análisis estadístico de los datos, al evaluar la utilidad de la PCR como prueba predictiva de mejoría durante el seguimiento de los pacientes pediátricos diagnosticados de pielonefritis bacteriana con tratamiento antibiótico con adecuada respuesta clínica, obtuvimos que más del 90% de los pacientes de nuestra muestra redujeron la PCR al menos un 50% durante su ingreso, por lo tanto podemos afirmar que la PCR es una prueba útil para valorar una buena evolución clínica.

Asimismo, pudimos objetivar que existe una relación estadísticamente significativa ( $p$  0,027) entre la presencia de pielonefritis focal aguda y la ausencia de descenso de un 50% de la PCR.

Además esta relación se pudo comprobar también relacionando la pielonefritis focal aguda con el porcentaje de reducción de la PCR ( $p$  de 0,058). No solo encontramos pacientes que no reducían sus PCRs al menos un 50%, sino que en este grupo encontramos también aumentos en sus cifras respecto al valor inicial.

Se analizó también la asociación entre el descenso de la PCR y otras variables como leucocitos, PCR y Procalcitonina al ingreso, días de fiebre en casa y presencia de malformaciones del tracto urológico, no encontrándose relación estadísticamente significativa. Sin embargo, estos datos podrían haber estado influenciados por el tamaño muestral reducido con el que trabajamos.

En consecuencia, la solicitud de PCRs de control en niños con pielonefritis aguda bacteriana no complicada es una determinación útil pero no necesaria, ya que los datos de nuestro estudio muestran que este parámetro disminuye junto con la buena respuesta a la antibioterapia y la desaparición de la fiebre. En cambio, en presencia de pielonefritis focal aguda bacteriana, la determinación seriada de PCRs sí que puede ayudar en el manejo asistencial, orientando la duración de la antibioterapia.

Acorde con estos hallazgos, se puede sugerir que sería posible reducir las peticiones de esta prueba, ya que no supuso un cambio de actitud en el manejo terapéutico en pacientes sin

pielonefritis focal aguda. Si se hubiese prescindido de ella en los pacientes sin pielonefritis focal, se habría ahorrado 75 peticiones en este estudio. Esto supone disminuir las extracciones a niños, reduciendo la iatrogenia que les produce. Dado que en pediatría se intenta minimizar el sufrimiento y la incomodidad de los pacientes lo máximo posible, estos datos deberían ser tenidos en cuenta.

Llegados a este punto, consideramos que es importante diagnosticar precozmente a aquellos pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar una pielonefritis focal aguda, para poder llevar a cabo un manejo adecuado.

En nuestro estudio encontramos una relación entre la Procalcitonina al ingreso y la presencia de pielonefritis focal aguda que no está descrita en la literatura. No existe relación entre el resto de variable estudiadas y la presencia de pielonefritis aguda bacteriana.

Se pudo objetivar que los valores elevados de Procalcitonina solicitados al ingreso se asocian de con mayor riesgo de presentar una pielonefritis focal aguda, aunque de manera no significativa, quizá debido a un tamaño insuficiente de la muestra. Los valores de PCR y el grado de fiebre al ingreso no se asociaron con un riesgo aumentado de pielonefritis focal aguda. Algunos artículos [2-4, 9] hablan sobre la sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina para diferenciar entre infección del tracto urinario (ITU) baja e ITU alta, así como para predecir el riesgo de progresión a cicatrices renales.

Su diagnóstico precoz es importante porque es una entidad que puede evolucionar hacia el absceso renal, y que puede desarrollar complicaciones serias como lesiones renales permanentes, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica<sup>[7]</sup>.

En consecuencia, su tratamiento debe ser agresivo, con una duración mayor que en la pielonefritis aguda no complicada. El tratamiento de elección según la American Academy of Pediatrics se realiza con antibióticos intravenosos durante al menos 7 días, y el posterior tratamiento antibiótico oral durante 14 días más. Sin embargo, en las escasas publicaciones al respecto no existe uniformidad en las pautas de acción terapéutica<sup>[15]</sup>.

Por lo tanto, se debería considerar solicitar la determinación de Procalcitonina al ingreso ante la sospecha de pielonefritis aguda, ya que un valor elevado de esta puede asociarse al desarrollo de una pielonefritis focal aguda. Esta determinación podría ayudar a diagnosticar precozmente la pielonefritis focal aguda, y en consecuencia evitar complicaciones derivadas de un diagnóstico en fases más evolucionadas.

Además, en ese caso, se debería solicitar determinaciones seriadas de PCR para valorar la evolución de estos pacientes.

## **6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones de este estudio fue, que al ser un estudio retrospectivo, con búsqueda de datos en las Historias clínicas, la calidad de la recogida de los datos puede afectar a los resultados obtenidos. Cabe destacar la forma de recogida de la muestra de orina y del tiempo de evolución de la fiebre durante la hospitalización, que no fueron recogidos con la precisión que requerirían, en consecuencia puede existir cierto sesgo de información.

Los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio fueron bastante estrictos, excluyendo a pacientes menores de 1 mes, con otros diagnósticos durante el ingreso, trasladados a otros hospitales, que no hubiesen sido seguidos en Nefrología Infantil, con inmunodeficiencias, insuficiencia hepática o trasplantados. Esto, sumado al tamaño muestral limitado y al ser un estudio realizado en un solo centro, puede reducir su validez externa.

Así pues, sería conveniente la realización de más estudios de este tipo con un mayor tamaño muestral, dado que muchos de los resultados obtenidos en este estudio se han encontrado en el límite de la significación. Un mayor número de estudios centrados en la nefronia focal aguda también serían recomendables, ya que existe poca información a cerca de esta enfermedad.

Además, podría haberse incluido un mayor número de variables clínicas, como por ejemplo diferenciar el tipo de malformación del tracto urológico, y en especial el reflujo vesicoureteral y analizar si existe o no relación con la reducción de la PCR, ya que el reflujo vesicoureteral se ha visto relacionado con el desarrollo de nefronia focal aguda<sup>[16]</sup>. Incluir otras infecciones bacterianas distintas a la pielonefritis aguda sería interesante para obtener más información acerca del comportamiento de la PCR, y sus implicaciones en el seguimiento evolutivo de los pacientes pediátricos.

## **6.2. CONCLUSIONES**

Los datos epidemiológicos y analíticos de nuestra muestra son similares a la series de infección del tracto urinario descritos en la literatura. Tanto la distribución por edades y sexo, como el agente etiológico más frecuentemente aislado, el tipo y duración de la antibioterapia y el porcentaje de hallazgos de pielonefritis focal aguda son muy afines a los datos que encontramos en los artículos revisados.

Por otro lado, la solicitud de una determinación seriada de la Proteína C reactiva en el seguimiento de todos los pacientes pediátricos diagnosticados de pielonefritis bacteriana aguda es una prueba útil pero no necesaria, ya que hemos podido objetivar que se trata de un parámetro que va a reducirse junto con la instauración de la antibioterapia y la reducción de la fiebre.



No obstante, su utilización en pacientes con pielonefritis focal bacteriana aguda podría ser interesante para determinar la duración de la antibioterapia intravenosa.

Por otra parte, la relación entre la presencia de Procalcitoninas elevadas al ingreso y el riesgo de pielonefritis focal aguda debería comprobarse con más estudios, no obstante los datos obtenidos sugieren que sería recomendable solicitar la Procalcitonina en Urgencias ante una sospecha de infección del tracto urinario de vías altas.

## **7. AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Jesús, por estar siempre disponible, por su gran paciencia con las mil correcciones que han sido necesarias y por hacer posible que este trabajo haya podido salir adelante.

A mi familia, por apoyarme en todo momento y creer siempre en mí.

Y a Pedro, gracias por tanto.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mahyar A, Ayazi P, Ahmadi R, Daneshi-Kohan MM, Hashemi HJ, Dalirani R, et al. Are Serum Procalcitonin and Interleukin-1 Beta Suitable Markers for Diagnosis of Acute Pyelonephritis in Children? *Prague Med Rep* [Internet]. 2014;115(1–2):16–23. Available from: <http://pmr.lf1.cuni.cz/115/1/0016/>
2. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervaix A, et al. Association of Procalcitonin With Acute Pyelonephritis and Renal Scars in Pediatric UTI. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(5):870–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-2408>
3. Xu R-Y, Liu H-W, Liu J-L, Dong J-H. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol* [Internet]. 2014;14(1):45. Available from: <http://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-14-45>
4. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, Grabar S, Jegou D, Hausfater P, et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):753–60.
5. Mizutani M, Hasegawa S, Matsushige T, Ohta N, Kittaka S. Cytokine Distinctive in inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. 2017;99(June):24–9.
6. Campos-Franco J, Macia C, Huelga E, Diaz-Louzao C, Gude F, Alende R, et al. Acute focal bacterial nephritis in a cohort of hospitalized adult patients with acute pyelonephritis. Assessment of risk factors and a predictive model. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016;39:69–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.002>
7. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;1(1):CD009185. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=25603480&retmode=ref&cmd=prlinks>

8. Yang WJ, Cho IR, Seong DH, Song YS, Lee DH, Song KH, et al. Clinical Implication of Serum C-Reactive Protein in Patients With Uncomplicated Acute Pyelonephritis as Marker of Prolonged Hospitalization and Recurrence. *Urology* [Internet]. 2009;73(1):19–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.07.061>
9. Ko YH, Ji YS, Park SY, Kim SJ, Song PH. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. *Int Braz J Urol*. 2016;42(2):270–6.
10. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(2):e249–54. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.114.2.e249>
11. Guanter VR, Durbá AS, Hinajeros CD, Ibarra FG. Nefronía lobar aguda. Presentación de un caso en la edad pediátrica. *Arch Esp Urol*. 2000;53(3):249–51.
12. Dellavedova T, Ponzano R, Racca L, Tavip L, Nóbile R, Arselán S, et al. Pielonefritis bacteriana focal aguda . Comunicación de un caso. 2011;76(June 2010):2010–2.
13. Lim SK, Ng FC. Acute pyelonephritis and renal abscesses in adults-correlating clinical parameters with radiological (computer tomography) severity. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40(9):407–13.
14. Cheng C-H. Effective Duration of Antimicrobial Therapy for the Treatment of Acute Lobar Nephronia. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(1):e84–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-0917>
15. Sánchez MD, Company AV, Martínez NR. Nefronía lobar aguda : a propósito de tres casos. 2012;70(1):35–7.
16. Sieger N, Kyriazis I, Schaudinn A, Kallidonis P, Neuhaus J, Liatsikos EN, et al. Acute focal bacterial nephritis is associated with invasive diagnostic procedures - a cohort of 138 cases extracted through a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–9.

### ANEXO 1: TABLAS ANEXAS

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Edad	81	0,09	13,70	2,69	1,32	0,64	3,32
Días de fiebre en casa	81	0	10	2,26	2	1	3
Días de ingreso	81	2	8	4,49	4	4	5
Leucocitos	80	5360	53490	18406,50	18160	14110	22675
PCR	81	19,98	332,69	129,32	117,87	74,54	167,57
Procalcitonina	52	0,10	100	7,34	1,41	0,47	7,74

**Tabla 1.** Características de la muestra con resultados analíticos al ingreso.

	N	Media	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
% de reducción de PCR	51	67,86	77,99	65,38	86,57	-272,02	93,80

**Tabla 2.** Porcentaje de reducción de PCR respecto a la inicial.

Reducción 50% PCR			
	N	p- valor	Test estadístico
Leucocitos	50	0,267	Mann- Whitney
PCR	51	0,326	
Procalcitonina	53	0,616	
Días de fiebre en casa	51	0,871	
Presencia de malformaciones	51	0,981	Fisher

**Tabla 3.** Relación entre resultados analíticos al ingreso, días de evolución de fiebre en casa y presencia de malformaciones del tracto urológico con reducción del valor inicial del 50% de PCR.

ANEXO II: FIGURAS ANEXAS

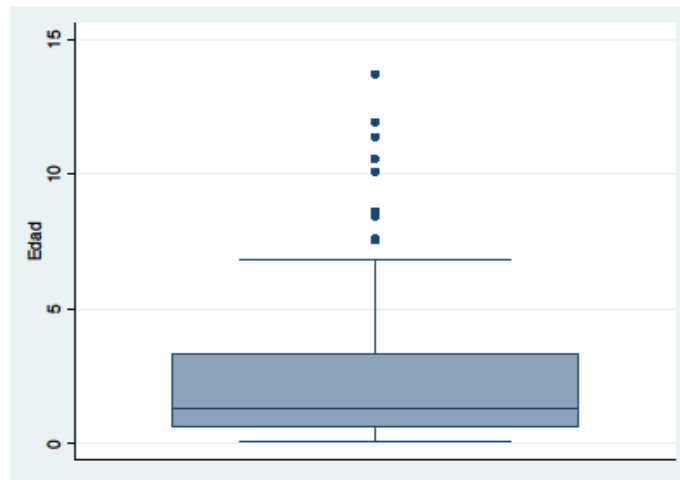


Figura 1. Diagrama de cajas de la edad de los pacientes.

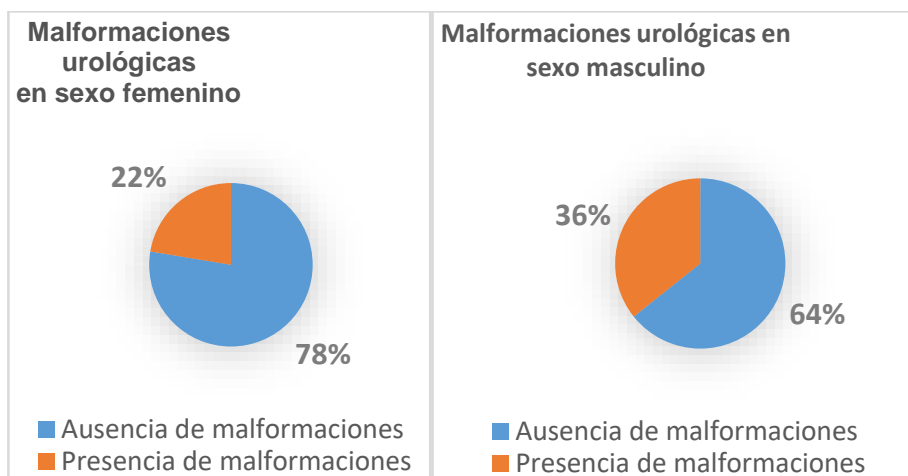


Figura 3. Representación de las malformaciones del tracto urológico por porcentajes según sexos.

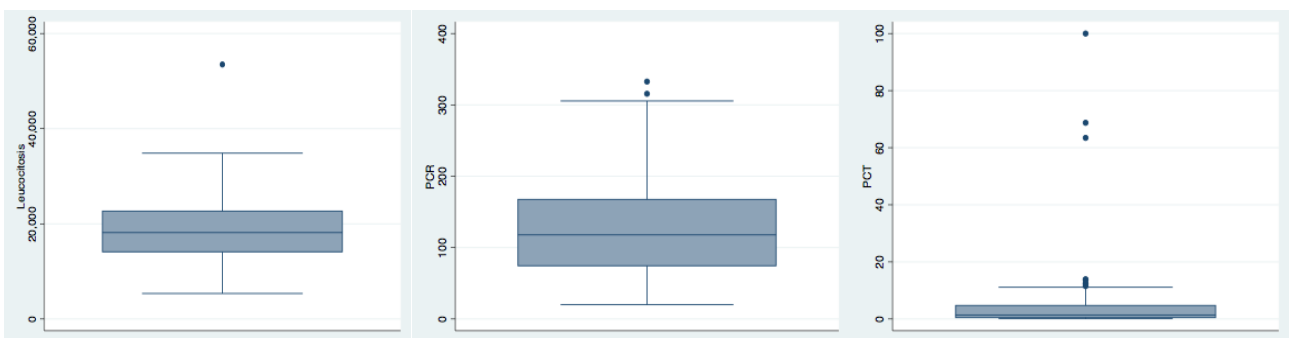
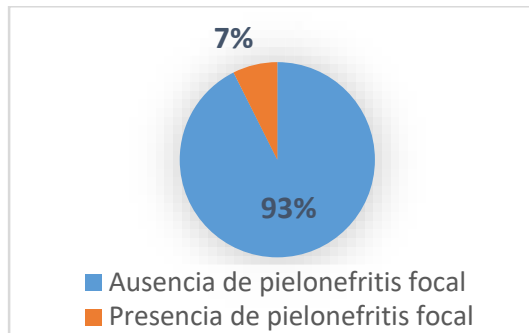
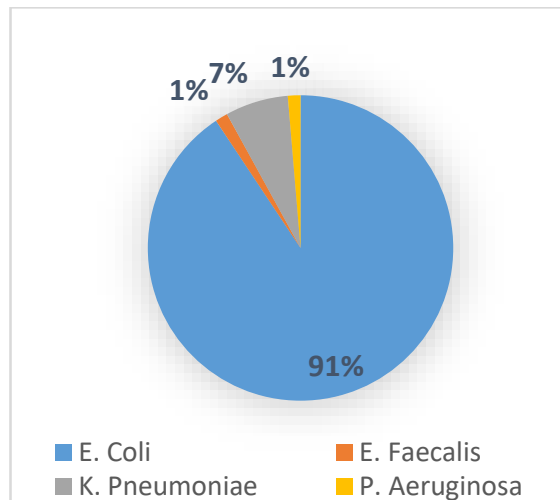


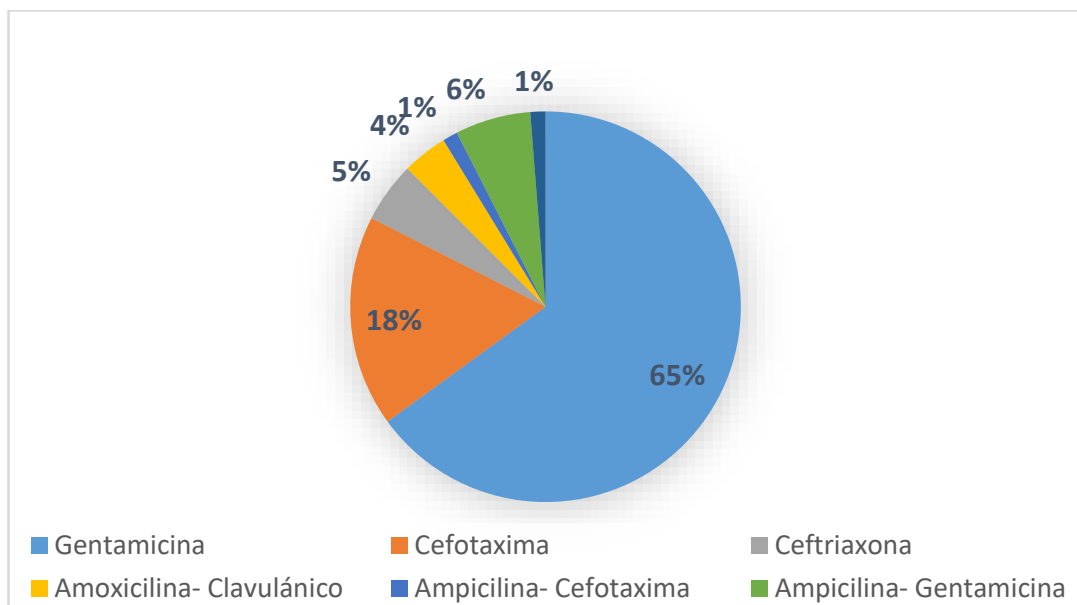
Figura 4. Diagrama de cajas de los valores de los leucocitos, de la Proteína C Reactiva y de la Procalcitonina al ingreso.



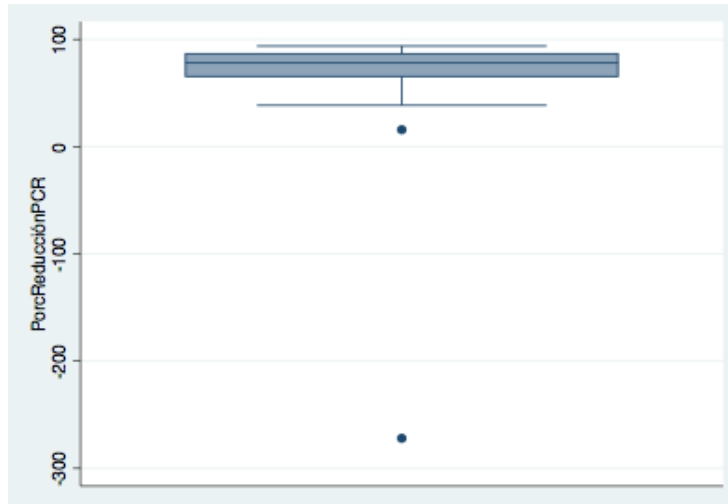
**Figura 5.** Representación del porcentaje de pielonefritis focal bacteriana.



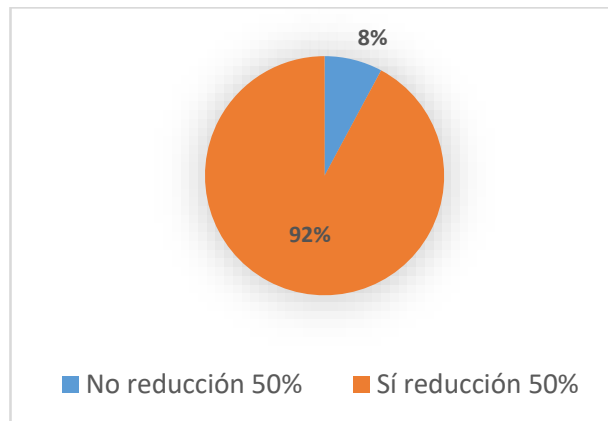
**Figura 6.** Representación del agente etiológico causante de la pielonefritis aguda por porcentajes.



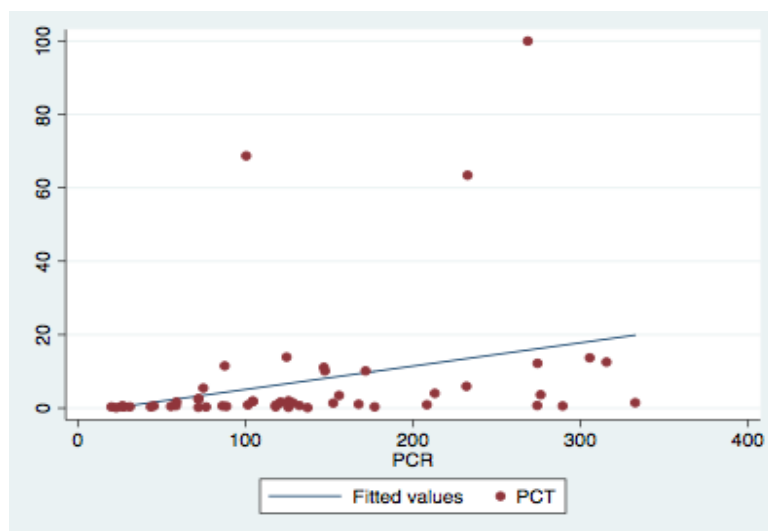
**Figura 7.** Representación de la antibioterapia por porcentajes.



**Figura 8.** Diagrama de cajas de las proporciones de reducción de PCR.



**Figura 9.** Representación del porcentaje de pacientes que redujeron la PCR inicial al 50%.



**Figura 12.** Representación de la correlación entre PCR y Procalcitonina.



### ANEXO III: HOJA DEL FORMULARIO DE ACCESS PARA LA INTRODUCCIÓN DE LOS DATOS

base de datos tfg

base de datos tfg

ID de paciente	1	PCT	
Nº de Historia clínica		Malformaciones en la ecografía	
Fecha de nacimiento		Pielonefritis focal en la ecografía	
Fecha de ingreso		Urocultivo por sondaje vesical	
Fecha de alta		Urocultivo por chorro miccional	
Sexo		Hemocultivo	
Fiebre		Tratamiento antibiótico	
Síndrome miccional		Control PCR al alta	
Frecuencia cardíaca		Días de evolución de fiebre en casa	
Leucocitosis		Gammagrafía al año	
PCR			

**ANEXO IV**

**Visto Bueno del Jefe de Zona**

**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:

**“UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SERIADA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO DE PIELONEFRITIS AGUDA BACTERIANA”.**

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

Castellón, 20 de Marzo de 2018

Edo. Dr. Tosca Segura, Ricardo

**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: **“UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SERIADA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO DE PIELONEFRITIS AGUDA BACTERIANA”** 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 20 de Marzo de 2018

Fdo:  
Investigador Principal  
JESÚS LUCAS GARCÍA



## ANEXO VI

### COMPROMISO DE LOS COLABORADORES

Los abajo firmantes aceptan participar en el proyecto de investigación titulado: "Utilidad de la determinación seriada de la proteína C reactiva en el manejo del paciente pediátrico diagnosticado de pielonefritis aguda bacteriaba", 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 12 de Marzo de 2018

Fdo:

Apellidos/Nombre: Marti Monferrer, Maria

Servicio de: Estudiante de Medicina (UJI)

D.N.I.: 20910662M



## CERTIFICADO DE IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES

**Centro:** Hospital General Universitario

**Investigador Principal:** Jesús Lucas García

**Servicio:** Servicio de pediatría

**Código de Protocolo:**

**Título:** UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN SERIADA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO DIAGNOSTICADO DE PIELONEFRITIS AGUDA BACTERIANA.

**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 20 de Marzo de 2018

Fdo.

Jesús Lucas García  
Investigador Principal



Fdo.

Dr. Rogardo Tosca  
Jefe de Servicio



## ANEXO VIII

### CRONOLOGÍA

Octubre de 2017:

1. Búsqueda bibliográfica en PubMed y Cochraine.
2. Gestión de la bibliografía mediante Mendeley.
3. Estudio de tipos de variables estadísticas, tipos de estudios epidemiológicos y definición de nuestro tipo de estudio.

Noviembre-Enero de 2018:

1. Diseño del estudio

Enero-Abril de 2018

1. Recogida de datos.

Mayo de 2018

1. Análisis de los datos.
2. Elaboración de los manuscritos.