



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Relación entre la respuesta clínica al
tratamiento empírico inicial con
cefalosporinas de primera generación y la
resistencia in vitro en niños con IVU por *E. coli*
en un hospital de tercer nivel de Bogotá**

Nidia Milena Villamil Osorio

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina
Departamento Pediatría
Bogotá, Colombia
2013

**Relación entre la respuesta clínica al
tratamiento empírico inicial con
cefalosporinas de primera generación y la
resistencia in vitro en niños con IVU por *E.
coli* en un hospital de tercer nivel de Bogotá**

Nidia Milena Villamil Osorio

Código: 598785

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Director:

Dr. Javier Alberto Díaz Najjar

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina
Departamento Pediatría
Bogotá, Colombia
2013

Firma director

Javier Díaz Najjar
Especialista en Pediatría
Universidad Nacional de Colombia

Agradecimientos

A Dios, por haberme permitido llegar a este punto, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres y hermanas por haberme apoyado en todo momento, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy.

A Nelson por su compañía, amor y constante motivación que me han permitido ser cada día mejor.

A mis maestros por todas sus enseñanzas, a mis amigos que nos acompañamos mutuamente en este arduo camino, dando cada día lo mejor de nosotros.

A la Universidad Nacional, mi alma mater, por darme la maravillosa experiencia de formarme como pediatra y a la Fundación Hospital de la Misericordia por darme tantas horas de alegría y aprendizaje al lado de amigos, permitiendo que este trabajo se completara.

Resumen

El presente estudio relaciona la respuesta clínica a el tratamiento antibiótico empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y los patrones de resistencia in vitro para *E. coli*, en niños con infección de vías urinarias mediante un estudio de corte transversal. Durante el periodo comprendido entre Octubre de 2011 a Septiembre de 2012 se revisaron las muestras de urocultivo de los niños de un hospital pediátrico de tercer nivel en Bogotá, Colombia. Seleccionando aquellos pacientes que tuvieran urocultivo positivo para *Escherichia coli*. En total 423 historias clínicas fueron revisadas y solo 194 fueron incluidas en el estudio. Se propone que los pacientes con urocultivo para *E. coli* con sensibilidad intermedia o resistente, BLEE negativo y adecuada evolución clínica, podrían continuar igual manejo antibiótico guiados según el urocultivo de control; sin embargo el presente estudio no cuenta con suficientes datos que soporten esta conclusión dada la baja frecuencia de toma de urocultivo de control.

Palabras clave: Infección vías urinarias, agente antimicrobiano, cefalosporinas, resistencia antimicrobiana.

Abstract

This study link up the clinical response to an initial empirical antibiotic treatment with first generation cephalosporin's and *E. Coli* in vitro resistance patterns in children with urinary tract infection (UTI) through a cross sectional study. During the period between October 2011 and September 2012, urine culture examples were revised in a Third level Children's Hospital in Bogotá, Colombia. Those with positive urine culture to *E. coli* were chosen. Totally 423 clinical records were revised and only 194 were included in this study. We propose that patient with urine culture positive to *E. coli* and resistant or middle resistant, BLEE negative and well clinical recover, should be continue with the same antibiotic treatment guided by a control urine culture exam; however this study

VIII Relación entre la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y la resistencia in vitro en niños con IVU por *E. coli* en un hospital de tercer nivel de Bogotá

data is not enough to support this conclusion because a low frequency taken control urine cultures.

Keywords: Urinary Tract Infections, Anti-Bacterial Agents, Cephalosporins, Drug resistance.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	VII
Pregunta de Investigación	1
1. Justificación	3
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo general	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. Marco teórico	7
3.1 Definición	7
3.2 Etiología	7
3.3 Factores de virulencia	9
3.4 Manifestaciones clínicas	10
3.5 Diagnóstico	10
3.6 Diagnóstico clínico	13
3.7 Tratamiento	14
4. Materiales y metodos	23
4.1 Criterios de inclusión	23
4.2 Criterios de exclusión	23
5. Resultados	31
6. Cronograma	43
7. Conclusiones	45
Anexos	49
Bibliografía	53

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con el patrón de resistencia in vitro a las cefalosporinas de primera generación, de la *E. coli* en Infección de vías urinarias (IVU) en niños?

1. Justificación

La IVU es una de las infecciones más comunes en pediatría. El 11.3% de las niñas y el 3.6% de los niños han tenido un episodio de esta a la edad de 16 años y la recurrencia es común (1), cobra gran importancia no solo por su incidencia sino por las secuelas que puede traer para el niño que la presenta.

El germen que más comúnmente se aísla es la *Escherichia coli* (2). En el hospital de la misericordia el tratamiento de elección para pacientes hospitalizados con IVU no complicada, en la que se espera el germen causante sea la *Escherichia coli*, es una cefalosporina de primera generación que se inicia empíricamente y posteriormente se realizan ajustes de acuerdo al resultado de los urocultivos y la respuesta clínica.

Sin embargo, se ha evidenciado que en ocasiones la resistencia in vitro a las cefalosporinas de primera generación de la *Escherichia coli* aislada en urocultivos, en niños con IVU puede no correlacionarse con la respuesta al tratamiento en los pacientes, siendo mayor la resistencia reportada por el laboratorio que la que se encuentra en la práctica clínica por lo que la decisión puede ser continuar o no el tratamiento antibiótico cuando el paciente evoluciona satisfactoriamente así los datos proporcionados por el urocultivo no sean favorables.

En este estudio se busca estudiar la relación entre la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y los patrones de resistencia in vitro de la *E. coli* en niños con IVU, buscando brindar elementos para decidir continuar o no con el tratamiento empírico que se ha iniciado en pacientes con IVU, posterior a documentar urocultivo positivo para *Escherichia coli*. Estos resultados darán luces sobre si existe o no diferencia entre la resistencia in vitro e in vivo, considerando esta última como la respuesta observada en el paciente a la terapia.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Relacionar la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y los patrones de resistencia in vitro de la *E. coli* en niños con IVU

2.2 Objetivos específicos

1. Ensamblar una cohorte de niños con IVU en su fase aguda, tratados con cefalosporinas de primera generación y caracterizarla clínicamente.
2. Establecer la respuesta clínica ante el tratamiento empírico instaurado
3. Analizar la resistencia in vivo e in vitro de la *Escherichia coli* en niños tratados empíricamente con cefalosporinas de primera generación.
4. Relacionar la respuesta clínica con el perfil de resistencia IN VITRO a cefalosporina de primera generación en pacientes con IVU por *E. coli*
5. Proporcionar una recomendación sobre el uso de las cefalosporinas de primera generación en el tratamiento de IVU producida por la *Escherichia coli* documentada con urocultivo positivo para este microorganismo.
6. Establecer la frecuencia de uso de profilaxis antibiótica para IVU en los pacientes que tuvieron urocultivo positivo para *Escherichia coli* y que se manejaron empíricamente con cefalosporinas de primera generación.

3. Marco teórico

3.1 Definición

La IVU, también denominada infección de vías urinarias es la presencia de bacteriuria significativa sintomática o no (2), crecimiento de más de 10^5 unidades formadoras de colonias de bacterias uropatógenas por mililitro de orina, pudiendo ser clínicamente importantes las muestras obtenidas por cateterismo vesical o punción supra púbica (1).

Se ha considerado que la infección renal y de vías urinarias es el aislamiento de un microorganismo que previamente se ha documentado como patógeno urinario en cultivo de orina tomada de manera aséptica con un recuento de unidades formadoras de colonias que varía según el método para recolectar la orina. En la IVU hay entrada y multiplicación de microorganismos en uretra, vejiga, uréteres o riñones (2, 3). Se clasifica en complicada o no complicada, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de alteración de las vías urinarias y riñones, además se ha clasificado según la localización de la infección, denominando pielonefritis al compromiso del sistema pielocalicial, con el parénquima renal y cistitis, cuando sólo compromete la vejiga. La IVU recurrente se define como una nueva IVU por un microorganismo diferente al causante de la anterior (1)

Los niños son más susceptibles a la infección antes de los 6 meses, después de esto la incidencia es mayor en niñas que en niños (4).

3.2 Etiología

Normalmente el tracto urinario es estéril, la mayoría de los patógenos que causan IVU forman parte de la flora intestinal normal, pero cuando se producen cambios en la interacción entre el microorganismo y el huésped dichos patógenos pueden colonizar el periné en la mujer y el prepucio en el hombre y luego ascender a la vejiga y al riñón

causando IVU de acuerdo a la virulencia del germen y a la resistencia del huésped. En los neonatos participan otros mecanismos fisiopatológicos.

Las bacterias son los microorganismos que con mayor frecuencia se encuentran como agentes etiológicos de las infecciones de vías urinarias, probablemente porque ellas hacen parte de la flora normal de las mucosas que rodean la uretra. En muestras tomadas por punción suprapúbica la *Escherichia coli* es el germen que más frecuentemente se ha aislado en pacientes con IVU. (2).

Las bacterias que más comúnmente causan infección de vías urinarias además de la *E. coli* son otras bacterias gram negativas como, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Serratia* spp. Además bacterias gram-positivas incluyendo grupo B streptococcus, *Enterococcus* sp., y *Staphylococcus aureus* (2)

En pacientes con antecedente de malformación del tracto urinario o antecedente de intervención a nivel de este (cirugía, instrumentación urológica o manejo antibiótico) cambia la distribución de frecuencia y es común encontrar infección por bacterias que son menos frecuentes en otros niños como *Proteus sp*, *Klebsiella aerobacter*, *Alcaligenes fecalis*, *Enterococcus sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus sp*.

Causas no bacterianas comunes de IVU incluyen adenovirus e infección por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. (4, 5)

En los niños que presentan su primer episodio de IVU hasta en el 40% se encuentra reflujo vesicoureteral. Se ha encontrado que 1 a 2 años después de presentarse la infección el 5 a 15% desarrollan defectos del parénquima renal con incremento del riesgo de daño renal progresivo. (6)

Escherichia coli

Este microorganismo corresponde al género *Escherichia*, el que se compone de 5 especies, de las que *E. coli* es la más frecuente y la más relevante desde el punto de

vista clínico (7). Se asocia a una gran variedad de enfermedades y existe una gran cantidad de cepas capaces de producir enfermedad.

“Es un bacilo Gram negativo, móvil, facultativo, oxidasa negativo, reductor de nitritos, no esporulado, fermenta la glucosa con producción de ácido y gas y presenta 3 antígenos: antígeno O (somático), antígeno H (flagelar) y antígeno K (de superficie)” (8). Los humanos pueden servir como reservorio para la transmisión persona a persona. Algunos serogrupos antigénicos se asocian a mayor virulencia.

“La incubación oscila entre 12 y 72 h. La transmisibilidad se desconoce, se cree que puede transmitirse mientras dure la formación de colonias en las heces que puede ser una semana o más” (8).

E. coli es uno de los microorganismos más importantes como agente causal de diarreas e IVU sobre todo a niños, pero también está vinculado en la transmisión de resistencia a los antibióticos tanto en la comunidad como en los hospitales.

3.3 Factores de virulencia:

La *Escherichia coli* tiene diversos factores de virulencia además de los factores generales que comparten con los otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, se ha descrito en las cepas que causan infección de vías urinarias factores de virulencia especializados:

“Adhesinas: Dan la capacidad de adherencia a las células en el aparato urinario o digestivo para evitar ser eliminadas por el efecto de arrastre de la orina durante la micción o por la motilidad intestinal. Incluyen antígenos del factor de colonización CFA/I, CFA/II y CFA/III, fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II, proteína formadora de pili (Bfp, forman haces), intimina, pili P (que también se une a los antígenos del grupo sanguíneo P), Proteína Ipa (Antígeno del plásmido de invasión) y fimbrias Dr (que se unen a los antígenos del grupo sanguíneo Dr).

Espectro variado de estas, incluye: toxinas termoestables, STa y STb, toxinas Shiga Stx - 1 y Stx - 2, Hemolisina HlyA que se considera importante en la patogenia de la IVU, toxinas termolábiles LT - I y LT - II” (8).

Fisiopatología de la IVU

La mayoría de los bacilos gram negativos que causan IVU provienen del colon, contaminan la uretra, ascienden hasta la vejiga y pueden migrar hasta el riñón o la próstata. La enfermedad se relaciona con mayor frecuencia a ciertos serogrupos específicos capaces de producir adhesinas (como se describió anteriormente) las cuales se unen a las células que recubren la vejiga y el aparato urinario superior y hemolisina HlyA que lisa los hematíes y otros tipos celulares con la consiguiente liberación de citocinas y la estimulación de la respuesta inflamatoria.

3.4 Manifestaciones clínicas

Varían con la edad, en la mayoría de los casos los síntomas y signos no son diagnósticos pues a menudo son inespecíficos y pueden pasar inadvertidos o ser comunes a otras infecciones (2).

En lactantes la manifestación más frecuente, en ocasiones la única, es la fiebre. Cerca del 5% de los menores de dos años con fiebre sin foco aparente tienen IVU. Otros signos y síntomas que puede presentar son emesis, dolor abdominal, irritabilidad, sensibilidad suprapúbica, cambios en el olor de la orina, en ocasiones hematuria. El interrogatorio detallado puede revelar disuria, que se evidencia por llanto y pujo durante la micción, poliaquiuria, micción entrecortada, poliuria. Algunos menores pueden presentar deshidratación y diarrea con menor frecuencia.

En niños mayores y adolescentes se presentan manifestaciones uretrovesicales como disuria, poliaquiuria, poliuria, incontinencia o retención de orina y fetidez de la orina.

3.5 Diagnóstico

El cultivo de orina es el patrón de oro diagnóstico, permite la identificación del número de colonias y el tipo de bacteria presente en la orina. Por las características inherentes a los métodos de siembra que se emplean para depositar las muestras en los agares de

aislamiento primario, se obtienen colonias de crecimiento bacteriano que se distribuyen de formas diferentes. Esta distribución es aleatoria y depende de la técnica utilizada.

Las normas internacionales recomiendan la técnica de dispersión con asa de vidrio para la siembra de muestras de orina.

El estándar de oro en el diagnóstico de IVU es el urocultivo, sin embargo este se reporta hasta pasadas 24 a 48 horas, por lo que se usan técnicas rápidas para el diagnóstico. Zorc y colaboradores sugieren el diagnóstico a partir de estudios rápidos en la orina utilizando una combinación entre el recuento de células mayor de 10^6 x mm en el uroanálisis y la tinción de Gram positiva de orina sin centrifugar, que tiene una sensibilidad del 95% (3).

En el meta análisis de Huicho y colaboradores refieren que la combinación del número de células y la tinción de Gram con resultado positivo tuvo el mejor rendimiento global (9). Se aclara que el cultivo debe ser realizado, pues hasta el 12% de las enfermedades infecciosas urinarias pueden no ser diagnosticadas

Es muy importante ser riguroso en la recolección. En Suecia en 1996 se realizó un estudio donde se estudiaron 366 niños menores de un año con síntomas urinarios y urocultivo positivo para IVU, relacionando los resultados de los urocultivos con la presencia de piuria y reflujo vesicoureteral. Encontraron que el 20% de los niños tenían menos de 100000 UFC lo que se relacionó con un recuento bajo de leucocitos en la orina. La frecuencia de reflujo vesicoureteral no mostro relación con el recuento de bacterias. En este estudio se recomienda una adecuada recolección de la muestra para evitar subdiagnóstico de IVU y relacionar adecuadamente el resultado con la forma de recolección. Establecen que en el resultado del urocultivo puede interferir un corto periodo de incubación vesical, bacterias de crecimiento lento, supresión del crecimiento bacteriano al iniciar el tratamiento antibiótico (10).

Los Criterios para el diagnostico de IVU según resultados del urocultivo se ilustran en la tabla 1 (2)

Cuando se sospecha infección de vías urinarias se debe determinar el método más apropiado para la recolección de la muestra de orina. En lactantes sin control de esfínteres, se considera que la recolección con bolsa recolectora no es confiable por la posibilidad de contaminación, en estos niños se recomienda el cateterismo vesical transuretral sobre la punción suprapúbica ya que tiene menos resultados fallidos y es más eficiente por poder ser realizado por personal de enfermería entrenado y no requiere la participación del médico. (2)

En niños con control de esfínteres se usa recolección con micción espontánea; se debe realizar aseo exhaustivo de los genitales con agua sin jabón ni antisépticos, instilando solución salina o agua estéril, luego se recolecta orina de la mitad de la micción.

En un meta análisis publicado en *Jama* en el 2007 (11), realizaron una revisión con el objetivo de determinar la exactitud de los síntomas y signos en el diagnóstico de IVU en niños, reportando:

Los niños de 3 a 24 meses, que se presentaban con fiebre, fueron divididos en dos grupos según su sexo: masculino o femenino. Los pacientes del sexo masculino los dividieron en no circuncidados y circuncidados, teniendo los primeros una probabilidad mayor de infección de vías urinarias de 6% vs 1% respectivamente; consideran que se debe realizar estudio de orina si hay un síntoma presente en los niños no circuncidados y dos o más signos o síntomas en el segundo grupo.

En el grupo de las mujeres de 3 a 12 meses el riesgo es de 7%, de 12 a 24 meses tienen un riesgo menor de más o menos 2%, la probabilidad aumenta o disminuye según la presencia de síntomas.

En niños mayores de 24 meses que refieren síntomas urinarios o abdominales, se encontró que los pacientes de sexo femenino o masculino no circuncidados tienen riesgo de 7%, mientras los niños circuncidados el riesgo es menor a 1%; entre sus conclusiones refieren que en niños con fiebre, el antecedente de IVU previa, fiebre mayor de 40°C y sensibilidad suprapúbica, son los hallazgos más útiles para el diagnóstico, con LR positivo de 2.3 a 2.9, 3.2 a 3.3 y 4.4 (IC 95% 1.6 – 12.4) respectivamente.

El no tener circuncisión aumenta la probabilidad de IVU, con LR 2.8 (95% IC 1.9 – 4.3), mientras que los niños con circuncisión tienen un LR de 0.33. La combinación de hallazgos es más útil que si se valoran de manera separada. Pacientes con fiebre mayor a 39°C durante 48 horas, sin encontrar en el examen físico un origen probable para esta tienen un LR de 4 (IC 95% 1.2 – 13), mientras que si se identifica una fuente de origen probable el LR es de 0.37 (IC 95% 0.16 – 0.85). En los niños que pueden referir síntomas, el dolor abdominal tiene LR de 6.3 (95%, 2.1 – 6.1), disuria, poliuria o los dos LR 2.2 a 2.8 y la aparición de incontinencia LR 4.6 (IC 95% 2.8 – 7.6) aumentando la probabilidad de IVU.

Los signos y síntomas individuales pueden ayudar en el diagnóstico de IVU, pero no son suficientes para un diagnóstico definitivo; la combinación de hallazgos puede ayudar a identificar cuales niños tienen menor probabilidad de padecer una IVU.

3.6 Diagnóstico clínico

La presencia de síntomas específicos de infección de tracto urinario incluyendo disuria, frecuencia urinaria, urgencia, dolor suprapúbica y en el flanco deben ser evaluados. Sin embargo, los niños de menor edad pueden presentar signos inespecíficos como hiporexia, vomito, irritabilidad, ictericia en los recién nacidos, o solo fiebre por lo que en estos niños el enfoque diagnóstico es diferente.

En dos estudios de prevalencia (12, 13) se documentó que los niños blancos tienen una mayor probabilidad de sufrir de infección de vías urinarias que los niños negros, con tasas de 16 a 17% de niñas blancas, no es clara la razón de esta asociación y no se ha podido descartar que sea un sesgo. Existen teorías a favor de estos estudios, refiriendo tendencia genética a la infección de vías urinarias en niñas blancas por pérdida de secreción de carbohidratos que protegen de adherencia bacteriana en el tracto urinario. (14, 15)

En niños menores de 2 años de edad se ha encontrado que aumenta la probabilidad de un diagnóstico de IVU la edad, fiebre sin origen aparente, fiebre alta, apariencia de enfermo, antecedente de infección de vías urinarias, presencia de síntomas urinarios, tensión en el área suprapúbica (13).

Gorelick y colaboradores (16) desarrollaron un modelo predictivo para las niñas de 2 a 24 meses con fiebre, determinando que si se encuentran 2 o más factores se debe realizar estudios de detección encontrando una sensibilidad del 95% para diagnóstico de infección del tracto urinario con esta técnica, como se ilustra en la tabla 2.

El mismo autor escribió un meta análisis en el que toma múltiples estudios que han comparado la sensibilidad y especificidad de los test desarrollados en orina en niños jóvenes como se ilustra en la tabla 3 (17).

3.7 Tratamiento

Pocos estudios han sido diseñados para comparar el efecto de los antibióticos versus placebo, pues se considera claro el beneficio del tratamiento antibiótico.

Un ciclo corto de 2 a 4 días de tratamiento antibiótico IV parece tan efectivo como administrar un curso largo de 7 a 14 días, logrando curar la infección, evitar recurrencia y prevenir el daño renal cuando los niños presentaron pielonefritis aguda.

Los antibióticos orales pueden ser tan efectivos como el tratamiento antibiótico intravenoso. Sin embargo, el tratamiento de IVU en niños pequeños febriles debe durar 7 a 14 días (3), ya que estos tienen mayor riesgo de complicaciones y secuelas.

En el hospital de la misericordia que es el sitio donde se realizara el estudio el tratamiento de elección para pacientes hospitalizados con IVU no complicada es cefalosporina de primera generación, usualmente la cefalotina a 100mg/kg/día vía intravenosa.

Cefalosporinas

“Las cefalosporinas pertenecen al grupo de los antibióticos betalactámicos, representan un amplio grupo de moléculas con actividad bactericida. La característica común a todos los miembros de esta familia la determina la presencia de una láctame de cuatro miembros. Casi todos los preparados son bicíclicos es decir, el núcleo betalactámico está

unido a un segundo anillo que varía en los diferentes grupos; las penicilinas presentan una thiazolidina, mientras las cefalosporinas tienen una thiazina.

Existen algunos preparados que carecen de este segundo anillo, los monobactámicos que son compuestos monocíclicos y el N-amídico del anillo betalactámico está unido a un radical ácido” (18).

Según la estructura del núcleo, las cefalosporinas contienen:

- Cefam, cefem, oxacefam, carbacefam y carbacefem

Los betalactámicos tienen dos mecanismos de acción:

“El primero es la inhibición directa de las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) de la membrana citoplasmática, al que se une por el residuo de serina analógicamente como lo haría el sustrato natural de esta proteína, los residuos acil-D-alanil-D-alanina del peptidoglicano.

En la primera reacción, de carácter reversible, la enzima fijadora de penicilina (PFP) reconoce al sustrato (antibiótico betalactámico) produciéndose una serie de cambios conformacionales en la enzima que acaban formando un complejo no covalente. En una segunda reacción, que ocurre de manera rápida, el sustrato acila un residuo de serina del centro activo de la enzima uniéndose covalentemente el antibiótico a la enzima mediante un enlace tipo éster. La reacción final de desacilación libera la enzima y un producto resultante de la inactivación del antibiótico. Un antibiótico betalactámico será considerado mejor, cuanto más rápidamente se una de forma covalente a la enzima (elevada K_3) y, permanezca unido el mayor tiempo posible (baja K_4) bloqueando y saturando las enzimas” (18).

El segundo mecanismo es inductor de lisis celular, determinado por la acción concomitante de las autolisinas.

Al grupo de cefalosporinas pertenecen cerca de cien derivados semisintéticos de la cefalosporina C, obtenida del *Cephalosporium acremonium* descubierto por Edward Abraham en Oxford. Estos antibióticos poseen un anillo betalactámico fusionado a un anillo dihidrotiazina de seis carbonos. Su esqueleto básico es el ácido 7 –

aminocefalosporínico, con dos sitios de unión para los radicales R1 (C – 7) y R2 (C – 3) que al modificarse produce efectos diferentes (19).

Cefalosporinas de primera generacion

Las cefalosporinas se han clasificado según momento de aparición y espectro que poseen en generaciones, son más activas contra aerobios Gram positivos incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. La cefalotina se agrupa dentro de las cefalosporinas de primera generación.

Cefalotina:

Su fórmula química es: C₁₄ H₁₃ N₈ NaO₄S₃. Es activa frente a cocos grampositivos (excepto *Enterococo* y *S. Aureus* *meticillín* - resistente). Activa frente a *Clostridium ssp* (excepto *C. Difficile*); *Neisseria spp*; *E. Coli*; *Klebsiella spp*; *P. Mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y bacilos gramnegativos anaerobios (*Fusobacterium spp* y *Bacteroides spp*, excepto *B. fragilis*)

La concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a la mayoría de las enterobacterias sensibles es igual o inferior a 8 mg/L.

En cuanto a su farmacocinética, tiene vida media de 0,7h, concentración máxima (C_{max}): 20 – 50 mg/L tras 1g intravenoso; se fija a proteínas en un 70% y tiene volumen de distribución de 0,26 L/kg. Su eliminación es por orina en un 70 % y tiene metabolismo hepático en un 33%, obteniéndose su metabolito desacetilcefalotina que es poco activo.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico (19).

Se ha definido desde el punto de vista biológico o microbiológico a partir de valores de puntos críticos de corte, definidos por comités de referencia a partir de los reportes

nacionales de susceptibilidad y resistencia de varios países o desde el punto de vista clínico dependiendo de la respuesta al tratamiento (20).

Definición de resistencia tomada según el texto del Dr. Palau (19)

“Microbiológica:

Se define según la prueba de susceptibilidad de una población bacteriana originando 3 categorías:

Alto grado de susceptibilidad bacteriana in vitro:

Hace presumir una respuesta in vivo probablemente adecuada a la dosis terapéutica del antibiótico al originar niveles superiores a la concentración inhibitoria mínima, se denomina también sensible.

Susceptibilidad intermedia in vitro:

Se presenta en la población bacteriana que responde a un antibiótico pero con concentraciones que solo se logran in vivo a nivel de la sangre o si se utilizan a dosis altas o cuando se toman otras medidas para optimizar el tratamiento, es decir, que la concentración a la cual no hay crecimiento, es muy cercano a la concentración inhibitoria mínima.

Resistencia o ausencia de susceptibilidad bacteriana:

Se encuentra cuando el antibiótico no inhibe el crecimiento bacteriano dentro del rango de concentración alcanzable en sangre a dosis terapéuticas altas.

Se ha descrito el fenómeno de resistencia adquirida o extrínseca cuando las bacterias que son naturalmente sensibles al antibiótico adquieren resistencia. Usualmente ocurre cuando las poblaciones de bacterias han crecido en presencia del antibiótico, cuando los antibióticos se usan extensivamente para tratar a un gran número de pacientes, cuando los antibióticos son inductores de resistencia, o, cuando las bacterias sufren transformación por mecanismos en los que recibe información genética por conjugación o transducción

Clínica:

Es más difícil su definición, una cepa sensible sería la que responde a la terapia con el agente probado y una resistente es la que probablemente no responda, con respuesta clínica intermedia que corresponde a respuestas clínicas variables indeterminadas, que van de la no respuesta a respuesta positiva”.

Mecanismos de resistencia bacteriana en enterobacterias:

Poseen múltiples mecanismos de resistencia:

1. Producción de enzimas betalactamasas que hidrolizan el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenem
2. Reducción de la permeabilidad de la membrana externa (componente externo de la pared celular) a los antibióticos por alteración o cierre de las porinas.
3. Modificación de las subunidades 50S y 30S.
4. Alteración de las enzimas comprometidas en la síntesis de ácidos nucleicos (girasa de ADN y topoisomerasas)
5. Producción de otras enzimas con características específicas como las que actúan sobre aminoglucósidos, macrolidos y cloranfenicol (19).

Resistencia al tratamiento de IVU

El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente a las cefalosporinas debido a diferencias estructurales en las enzimas que son los objetivos de estas drogas; una especie sensible puede adquirir este tipo de resistencia por mutación, aunque este mecanismo es poco relevante en el caso de los antibióticos betalactámicos.

Otro mecanismo de resistencia es la no llegada del antimicrobiano a su sitio de acción. En el caso de las bacterias gram negativas su estructura superficial es compleja y la membrana interna está cubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula; la membrana externa funciona como una barrera impenetrable para ciertos antimicrobianos hidrófilos. Las betalactamasas son incapaces de inactivar algunos de estos antimicrobianos y pueden estar en grandes cantidades como ocurre con los gérmenes gram positivos. En las bacterias gramnegativas las betalactamasas están en cantidades más reducidas, pero situadas entre la membrana celular interna y externa y el

lugar de síntesis está en la parte externa de la membrana celular interna y su situación resulta estratégica pues protege de forma máxima dicho microorganismo.

Las diferentes cefalosporinas varían en susceptibilidad a las betalactamasas producidas por diferentes especies bacterianas.

Dado que la preocupación por la resistencia a los antimicrobianos es creciente, los datos sobre la prevalencia y patrones de resistencia son limitados no solo a nivel nacional sino mundial. Los diferentes estudios disponibles no son uniformes y evalúan los protocolos adoptados en cada país.

Generalmente se encuentra el mecanismo de resistencia AmpC (natural en *E. coli*), el cual hace que la bacteria sea resistente a algunas penicilinas, pero en la actualidad *E. coli* presenta no solo resistencia por AmpC sino que también por Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) (natural en *Klebsiella*) y Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que la bacteria se ha hecho resistente a todas las cefalosporinas, dependiendo el tipo de mecanismo que posea (7).

En la literatura se encuentra disponible información sobre resistencia; en Ottawa Canada, en 1995, se realizó un estudio con el fin de establecer la resistencia a antibióticos de primera línea, considerando estos ampicilina, gentamicina y trimetoprim sulfametoxol, encontrando que los niños que habían recibido antibióticos por más de 4 semanas en los últimos 6 meses tuvieron 23 veces más probabilidad de tener aislamiento de un germen resistente para TMP SX, que los niños que no tenían este factor de riesgo. El antecedente de anomalías del tracto genitourinario daba 2.4 veces más probabilidad de tener un microorganismo resistente. En comparación con los niños de 2 a 6 años de edad, los menores de 2 años fueron menos propensos a tener aislamientos resistentes (21).

En estudios previos realizados en Australia se había documentado resistencia de 10% en 1987, luego 4% en 1993 – 1994. En un estudio Israelí realizado entre 1994 y 1998 reportan resistencia de 27.2% (20).

En Brasil se estudió durante 3 períodos de tiempo (1986-1989, 1990-1991 y 1997) el patrón de resistencia a la *E. coli*, reportando susceptibilidad para nitrofurantoina 92%, 95%, 94%; ácido nalidixico 85%, 92%, 95%; Cefalexina 65%, 54%, 81%, trimetoprim sulfametoxazol 40%, 85%, 40% (22).

En Wisconsin, en EL 2001 se encontró resistencia de la *E. coli* para cefotaxime de 3% si no recibían profilaxis antibiótica para IVU, mientras en pacientes que la recibían fue de 27%, con resistencia para aminoglucósido de 1 y 5% para el primer y segundo grupo respectivamente, por lo que recomiendan tratamiento con aminoglucósidos en los pacientes del grupo 2. (23)

Prais y col, compararon la resistencia de los uropatógenos con el paso de una década a los antibióticos usados por vía oral. En 1991 estudiaron 142 pacientes, encontraron 86% de pacientes con *E.coli* 86%, *Klebsiella* 6% y otros 8% y en 1999 evaluaron 124 pacientes refiriendo *E. coli* 82%, *Klebsiella* 13%, y otros 5%. Reportan cambios en la sensibilidad así: ampicilina 35% contra 30%; cefalexina 82% contra 63%; nitrofurantoina 93% contra 92%. Solo encontraron disminución con cotrimoxazol pasando de 60% a 69%. La resistencia en 1999 fue ampicilina 70%, cefalexina 37%, cotrimoxazol 31%, amoxicilina-clavulanato 24%, nitrofurantoina 8%, cefuroxime 5%, ácido nalidixico 3%, por lo que consideran el tratamiento oral con Cefalexina es inadecuado en cerca de un tercio de los casos y consideran que un gran número de pacientes podrían ser tratados con amoxicilina clavulanato y el 95% son susceptibles a cefuroxime. (24)

En Chile en el 2001, refieren resistencia de la *E. coli* de 74% para ampicilina, 52% clotrimoxazol y 30% cefalosporinas de primera generación. (25)

En Australia en el 2003 reportan CIM para cefalotina: sensible, resistencia intermedia y resistente: 8mcg/ml, 8 – 16 mcg/ml y >16 mcg/ml respectivamente, refieren resistencia intermedia de 43%, sin embargo anotan que la concentración de las cefalosporinas de primera generación en orina es generalmente mayor que la sérica, en este artículo consideran no es recomendable formular cefalosporina de primera generación como tratamiento empírico para niños menores de 6 años con IVU (20).

Ladhani y col en el 2003, desarrollaron un estudio retrospectivo en el que compararon durante 5 años, 2815 niños con IVU adquirida en la comunidad y 1314 con IVU y daño renal subyacente, siendo los del último grupo generalmente más resistentes a los antibióticos comúnmente usados. El germen más comúnmente encontrado fue la *E. coli*, documentaron que la resistencia en los pacientes con IVU adquirida en la comunidad fue inicialmente 24.1%, que aumentó a 31.6%, mientras en el grupo con antecedente de problemas renales fue 37.4% inicialmente aumentando a 62.5%; en este mismo grupo, la resistencia a cefuroxime y gentamicina, siendo estos antibióticos de segunda línea, fue mayor que para pacientes del primer grupo. (26)

En el mismo año, McLoughlin y cols publicaron un estudio en el que evaluaron la prevalencia de la resistencia de los diferentes patógenos causantes de IVU que consultaron al servicio de urgencias. Reportan para patógenos gram negativos (el 89% corresponde a *E. coli*) el siguiente patrón de resistencia: trimetoprim sulfametoxazol 6.5%, ampicilina 45.5%, ampicilina sulbactam 27.6%, cefazolina 5.2%, ceftriaxona 0%, nitrofurantoina 1.3%. (27)

En el 2005, en España se realizó un estudio nacional multicéntrico, con el fin de determinar la etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria adquirida en la comunidad en todas las edades, encontrando que la *E. coli* fue el patógeno más frecuentemente encontrado (73%), siendo el 97.9% susceptible a fosfomicina, 95.8% a cefixime, 94.3% a nitrofurantoina, 90.8% a amoxicilina ácido clavulánico y 77.2% a ciprofloxacino. (28)

Se puede concluir que la información sobre resistencia bacteriana a los antibióticos más comúnmente ordenados para el tratamiento de la IVU en niños es heterogénea. Son pocos los datos sobre el uso de cefalosporinas de primera generación y los encontrados no están a favor de su uso. No se han evaluado adecuadamente los factores que incrementan el riesgo de resistencia en niños con IVU.

En el protocolo de la Asociación Española de Pediatría se considera que el manejo para pacientes mayores a 3 meses de edad, con compromiso moderado a grave el tratamiento de elección es Gentamicina intravenosa o intramuscular a 5 – 6 mg/kg/día, consideran alternativa cefotaxima intravenosa a 150mg/kg/día cada 6 a 8 horas o ceftriaxona intravenosa o intramuscular 50 a 75mg/kg/día, cada 12 a 24 horas y por último

cefuroxima intravenosa a 150mg/kg/día cada 8 horas pasando a vía oral cuando se compruebe buena respuesta clínica (29), no se incluyen las cefalosporinas de primera generación intravenosas. Tampoco se incluyen en la publicación hecha en julio 2011 en NEJM, donde se presenta una revisión sobre infección febril del tracto urinario en niños y las opciones para manejo hospitalario son cefalosporinas de tercera generación, aminoglucosidos y piperacilina tazobactam (30)

En la guía de manejo publicada en Pediatrics 2011, diseñada para niños de 2 a 24 meses de edad con infección de vías urinarias consideran: Cuando se decide iniciar tratamiento antibiótico por sospecha de infección urinaria el médico debe elegir el antibiótico basándose en el patrón de resistencia local y debe ajustar la elección de acuerdo al test de sensibilidad y el uropatógeno aislado, Nivel de evidencia A, recomendación alta (31).

Es de vital importancia evaluar el patrón de resistencia antibiótica de nuestros pacientes con IVU por *E. coli* a las cefalosporinas de primera generación, ya que son nuestra elección para el tratamiento empírico de esta patología, en una época de resistencia antibiótica creciente y antes de adoptar la tendencia mundial en la que es necesario iniciar tratamiento con antibióticos de mayor espectro.

4. Materiales y Métodos

Este estudio, se realizó en la Fundación Hospital de la misericordia, se reviso el libro de urocultivos y se tomo el número de historia de los positivos para *Escherichia coli*, a estos se les aplico los criterios de inclusión y exclusión.

Se consideró urocultivo positivo según el método de recolección; teniendo en cuenta los criterios para el diagnóstico de IVU según resultados del urocultivo, cualquier recuento de bacterias si se tomó con punción suprapúbica, >:50000 UFC si se tomo con cateterismo vesical transuretral, >:100000 UFC si se recolecto con orina limpia de la mitad de la micción o con bolsa recolectora (2). La definición de resistencia se realizó según el reporte de CIM para cefalotina: sensible, resistencia intermedia y resistente: 8mcg/ml, 8 – 16 mcg/ml y >16 mcg/ml respectivamente

El método de recolección se determinó revisando en la historia clínica las notas de enfermería donde se registra como se recogió la muestra.

4.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes de 3 meses a 18 años de edad, que fueran hospitalizados con diagnóstico de IVU, tengan urocultivo positivo para E.coli según el método de recolección (ya referido) y se les haya iniciado tto antibiótico con cefalosporina de primera generación a dosis terapéutica (50 a 100mg/kg/día).

4.2 Criterios de exclusión

Pacientes a los que se les inicio tratamiento antibiótico con cefalosporina de primera generación y se les dio egreso antes de las primeras 48 horas de dicho tratamiento
Pacientes a los que durante la hospitalización se les realizó tratamiento quirúrgico, pues se enmascaran los síntomas, así como otras condiciones que tengan el mismo efecto.

Manejo antibiótico terapéutico en el último mes

Cuestionario

1. Nombre

2. Historia clínica

3. Sexo:
 - 1) Hombre
 - 2) Mujer

4. Edad
 - 1) 3 meses a 2 años
 - 2) 2 años a 5 años
 - 3) >5 años

5. Antecedente de IVU
 - 1) Si
 - 2) No

6. ¿Se ha documentado patología estructural de los riñones o las vías urinarias?
 - 1) Si
 - 2) No

7. ¿Si a la pregunta anterior la respuesta es sí, cual?
 - 1) Reflujo vesicoureteral
 - 2) Hidronefrosis
 - 3) Valvas ureterales
 - 4) Otra alteración

8. ¿Está recibiendo antibiótico profiláctico para IVU?

-
- 1) Si
 - 2) No
9. Si su respuesta a la pregunta anterior fue SI, ¿qué medicamento está recibiendo?
- 1) Nitrofurantoina
 - 2) Cefalexina
 - 3) cefradina
 - 4) Trimetoprim sulfametoxazol
 - 5) Ácido nalidixico
 - 6) Otro
10. La dosis corresponde a:
- 1) Dosis terapéutica
 - 2) La mitad de la dosis terapéutica
 - 3) Un tercio de la dosis terapéutica
 - 4) Un cuarto de la dosis terapéutica
 - 5) Otra dosis
 - 6) No se registro
11. ¿Cuánto tiempo lleva con este tratamiento?
- 1) Menos de 30 días
 - 2) 30 a 90 días
 - 3) Más de 90 días
 - 4) No se registro
12. Síntomas y signos presentados por el paciente al ingreso (según lo consignado en la historia clínica) previo al inicio del tratamiento antibiótico (se puede marcar más de uno)
- 1) Disuria
 - 2) Poliaquiuria
 - 3) Poliuria

- 4) Incontinencia urinaria
- 5) Cambios en las características de la orina
- 6) Fiebre
- 7) Hiporexia
- 8) Irritabilidad
- 9) Dolor abdominal o lumbar
- 10) Enuresis
- 11) Emesis
- 12) Diarrea
13. El urocultivo, en el antibiograma, se ha reportado para cefalosporina de primera generación como:
 - 1) Sensible
 - 2) Sensibilidad intermedia
 - 3) Resistente
14. ¿Se conoció el resultado del urocultivo previa al egreso del paciente?
 - 1) Si
 - 2) No
15. ¿A las 48 horas de tratamiento antibiótico el paciente presenta alguna sintomatología? (Habitualmente es el momento en que se conoce el reporte del urocultivo)
 - 1) Si
 - 2) No
16. Si la respuesta a la pregunta anterior fue si enuncie cual o cuales
 - 1) Disuria
 - 2) Poliaquiuria
 - 3) Poliuria

- 4) Incontinencia urinaria
- 5) Cambios en las características de la orina
- 6) Fiebre
- 7) Hiporexia
- 8) Irritabilidad
- 9) Dolor abdominal o lumbar
- 10) Enuresis
- 11) Emesis
- 12) Diarrea

17. ¿En los pacientes con Sensibilidad intermedia y Resistente se realizó cambio de antibiótico según el reporte del urocultivo?

- 1) Si
- 2) No

18. En caso de haberse realizado cambio de antibiótico este fue justificado por:

- 1) No mejoría clínica
- 2) A pesar de mejoría clínica se considero riesgo de falla terapéutica
- 3) Recomendación medica

19. Si la sintomatología presentada para definir no mejoría clínica aparece en la siguiente lista por favor señale. (Puede señalar más de uno)

- 1) Disuria
- 2) Poliaquiuria
- 3) Poliuria
- 4) Incontinencia urinaria
- 5) Cambios en las características de la orina
- 6) Fiebre
- 7) Hiporexia
- 8) Irritabilidad
- 9) Dolor abdominal o lumbar

- 10) Enuresis
- 11) Emesis
- 12) Diarrea

20. ¿A las 120 horas del inicio del tratamiento antibiótico el paciente se encuentra hospitalizado?

- 1) Si
- 2) No

21. ¿Al completar 120 horas desde el inicio del AB terapéutico el paciente presentó persistencia de alguno de los síntomas?

- 1) Si
- 2) No

22. Si la respuesta a la pregunta anterior fue si, ¿cuál? (Puede responder más de uno)

- 1) Disuria
- 2) Poliaquiuria
- 3) Poliuria
- 4) Incontinencia urinaria
- 5) Cambios en las características de la orina
- 6) Fiebre
- 7) Hiporexia
- 8) Irritabilidad
- 9) Dolor abdominal o lumbar
- 10) Enuresis
- 11) Emesis
- 12) Diarrea

23. ¿Este signo o síntoma fue atribuido a otra causa?

- 1) Si
- 2) No

24. ¿El paciente presenta un signo o síntoma nuevo, no indicado en la evaluación inicial?

- 1) Si
- 2) No

25. Si su respuesta a la pregunta anterior fue si, enuncie cual (Puede responder más de uno)

- 1) Disuria
- 2) Poliaquiuria
- 3) Poliuria
- 4) Incontinencia urinaria
- 5) Cambios en las características de la orina
- 6) Fiebre
- 7) Hiporexia
- 8) Irritabilidad
- 9) Dolor abdominal o lumbar
- 10) Enuresis
- 11) Emesis
- 12) Diarrea

26. ¿El paciente tiene urocultivo de control?

- 1) Si
- 2) No

27. Si se realizó cambio de antibiótico el urocultivo de control fue realizado respecto al cambio

- 1) Previo al cambio

30 Relación entre la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y la resistencia in vitro en niños con IVU por *E. coli* en un hospital de tercer nivel de Bogotá

- 2) En las primeras 24 horas
- 3) En las 24 a 48 horas siguientes
- 4) En las 48 a 72 horas siguientes
- 5) Después de 72 horas

28. En caso de tener urocultivo este es:

- 1) Negativo
- 2) Positivo

29. En caso de que la respuesta anterior sea si, ¿Fue interpretado como contaminación?

- 1) Si
- 2) No

30. En el caso de los positivos, el germen aislado es:

- 1) *E. coli*
- 2) Otro microorganismo

31. Los urocultivos positivos para *E. coli* tienen un antibiograma para cefalosporina de primera generación reportado como:

- 1) Sensible
- Sensible inter

5.Resultados

Se revisaron 194 registros de hospitalización que corresponden a 189 pacientes.

Variable	Número	Porcentaje
<i>Sexo</i>		
Femenino	174	89,69%
Masculino	20	10,31%
<i>Edad</i>		
3 meses a 2 años	102	52,58%
2 a 5 años	61	31,44%
más de 5 años	31	15,98%
<i>Antecedente de infección urinaria</i>	53	27,32%
<i>Patología estructural en riñones o vías urinarias</i>	11	5,67%
Reflujo vesicoureteral	5	45,45%
Otra alteración (no especificada)	3	27,27%
Hidronefrosis	3	27,27%
Hipospadias	1	9,09%
Pielloectasia bilateral	1	9,09%
Diverticulo paraureteral derecho	1	9,09%
Pielloectasia izquierda	1	9,09%
Megaureter derecho	1	9,09%
Riñón poliquístico derecho	1	9,09%

<i>Antibiótico profiláctico</i>	2	1,04%
Trimetoprim Sulfametoxazol a un cuarto de la dosis terapéutica por tiempo desconocido		
Nitrofurantoina a dosis y tiempo desconocidos		
<i>Síntomas al ingreso</i>		
Fiebre	166	85,57%
Emesis	79	40,72%
Hiporexia	63	32,47%
Disuria	60	30,93%
Cambios en las características de la orina	52	26,80%
Dolor abdominal o lumbar	49	25,26%
Diarrea	32	16,49%
Poliaquiuria	23	11,86%
Irritabilidad	17	8,76%
Poliuria	10	5,15%
Incontinencia urinaria	3	1,55%
Enuresis	0	0,00%
<i>Perfil de resistencia a cefalosporinas</i>		
Susceptible	119	61,34%
Susceptibilidad intermedia	23	11,86%
Resistente	52	26,80%
<i>Resultado del urocultivo conocido previo al egreso</i>	187	96,39%
<i>Síntomas a las 48 horas</i>	47	24,61%
<i>Síntomas a las 48 horas</i>		
Fiebre	27	57,45%
Hiporexia	16	34,04%
Dolor abdominal o lumbar	6	12,77%
Diarrea	6	12,77%
Disuria	5	10,64%

Emesis	3	6,38%
Poliuria	2	4,26%
Cambios en las características de la orina	1	2,13%
Poliaquiuria	0	0,00%
Incontinencia urinaria	0	0,00%
Irritabilidad	0	0,00%
Enuresis	0	0,00%

Cambio de antibiótico en pacientes con reporte de urocultivo intermedio o resistente

Sí	37	49,30%
No	38	50,60%

Justificación del cambio de antibiótico

Riesgo de falla terapéutica pese a mejoría clínica	15	40,54%
No mejoría clínica	15	40,54%
Recomendación médica	7	18,92%

Síntomas que indicaron la no mejoría clínica 72h

Disuria	1	6,25%
Fiebre	14	87,50%
Dolor abdominal o lumbar	2	12,50%
Poliaquiuria	1	6,25%

Hospitalizado a las 120 horas 89 45,88%

Síntomas persisten a las 120 horas 8 8,99%

Síntomas a las 120 horas

Diarrea	3	38%
Fiebre	4	50%
Poliaquiuria	1	13%

Dolor abdominal o lumbar	1	13%
Síntomas persistentes atribuibles a otra patología	6	
<i>Urocultivo de control</i>	82	42,27%
<i>Relación de la toma del urocultivo de control y el cambio de antibiótico</i>		
Previo al cambio	8	27,59%
En las primeras 24 horas	3	10,34%
En las 24 a 48 horas siguientes	2	6,90%
En las 48 a 72 horas siguientes	6	20,69%
Después de 72 horas	9	31,03%
Sin dato	1	3,45%
<i>Resultado urocultivo de control</i>		
Negativo	77	93,90%
Positivo	4	4,88%
Sin dato	1	1,22%
En los 4 casos se consideró contaminación		

Discusión de resultados

Se revisaron los libros de los urocultivos desde octubre del 2011 hasta septiembre del 2012, se tomó el número de historia clínica y nombre de los pacientes con urocultivo positivo para *Escherichia coli*. En total se recogió 423 historias clínicas, a estos pacientes se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión.

Posterior a la revisión, cumplieron los criterios de inclusión completos los registros en 194 historias clínicas que corresponden a 189 pacientes, ya que 5 pacientes en el período de tiempo analizado tienen dos episodios diferentes de infección de vías urinarias en los que se aisló *E. coli* en los urocultivos y se les inició cefalotina.

El 89.7% (174) de los pacientes fueron del sexo femenino, los 20 restantes del sexo masculino, este hallazgo es compatible con lo reportado en la literatura en la que el mayor porcentaje de población afectada por infección urinaria pertenece al sexo femenino, especialmente en los niños mayores a 6 meses de edad, por debajo de esta etapa la distribución hombre a mujer es similar (4).

La distribución por edades fue 3 meses a 2 años 52.6% (102), 2 a 5 años 31.4% (61) y mayores a 5 años 15.9% (31) mostrando mayor incidencia en lactantes, esto también es reportado por la literatura.

Se encontró que en el grupo de los pacientes a los que se les inició empíricamente cefalosporina de primera generación como manejo de la sospecha de infección urinaria, 53 (27.3%) tenían antecedente de infección urinaria y solo 11 (5.67%) tenían patología estructural en riñones o vías urinarias, esto podría relacionarse con que el antecedente de malformación a nivel de riñones o vías urinarias cambia la distribución de los agentes etiológicos y es común encontrar infección por bacterias que son menos frecuentes en otros niños como *Proteus sp*, *Klebsiella aerobacter*, *Alcaligenes fecalis*, *Enterococcus sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus sp*, microorganismos que no son incluidos en este estudio (2), además, se puede relacionar con que la presencia de este antecedente se considera indicación de inicio antibiótico de segunda línea.

Los 11 pacientes con antecedente de patología estructural se distribuyeron así: 3 pacientes tenían reflujo vesicoureteral, 1 hidronefrosis, 1 hipospadias, 1 pielooctasia bilateral, 1 divertículo paraureteral derecho y reflujo vesicoureteral, 1 con pielooctasia izquierda y reflujo vesicoureteral, 1 riñón poliquístico derecho e hidronefrosis, 1 megaureter derecho mas hidronefrosis y 1 agenesia renal izquierda.

De los 11 pacientes incluidos con antecedente de anomalía anatómica solo uno de ellos recibía profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol a un cuarto de la dosis terapéutica, en la historia clínica no se especifica tiempo de manejo. Este paciente presentó urocultivo con patrón de resistencia intermedio, se cambió el antibiótico a pesar de la mejoría clínica y no se tomo control con urocultivo por lo que no se tiene dato de respuesta in vitro al tratamiento.

Los otros 10 se distribuyeron así: 7 sensibles, de estos 5 sin urocultivo de control y 2 con urocultivo de control negativo. Los 3 restantes tuvieron E. coli resistente; el primero, con

antecedente de reflujo vesicoureteral, en la historia clínica refieren no mejoría clínica dada por persistencia de fiebre, tiene urocultivo de control negativo tomado después de 72 horas del cambio de cefalosporina de primera generación a ceftriaxona. El segundo tenía hidronefrosis, a pesar de la mejoría clínica se cambió el manejo antibiótico y no tiene urocultivo de control. El último paciente, hidronefrosis y megaureter derecho no tuvo cambio de tratamiento antibiótico respaldados por la respuesta clínica y se le tomó urocultivo de control el cual fue negativo; en este la respuesta clínica está respaldada por respuesta in vitro a pesar de la resistencia reportada en el urocultivo inicial.

Se documentaron 11 pacientes con antecedente de patología estructural del riñón y/o las vías urinarias, solo 1 recibía profilaxis antibiótica y en el total de las 194 historias clínicas revisadas aparte del ya mencionado se encuentra uno adicional; corresponde a una paciente mayor a 5 años de edad, con antecedente de infección urinaria y sin patología estructural documentada quien recibió nitrofurantoina sin describir en la historia clínica dosis e intervalo de tiempo, tuvo urocultivo con patrón resistente para cefalosporinas de primera generación, se cambió el antibiótico por recomendación médica y no se tomó urocultivo de control.

Es decir, de los 53 pacientes con antecedente de infección urinaria solo 1 estaba recibiendo profilaxis antibiótica como ya se describió anteriormente, por lo que el 98% de los pacientes no la recibían.

A este respecto llama la atención el escaso uso de la profilaxis para infección de vías urinarias lo cual podría ser explicado por el hecho de que el criterio de selección era el recibir como tratamiento inicial cefalosporina de primera generación pues la recomendación es que se debe considerar el inicio de antibiótico de segunda línea en caso de venir recibiendo profilaxis. Cabe señalar que con respecto a la profilaxis existen muchos interrogantes en cuanto a su utilidad actualmente, lo cual justificaría un trabajo específico en sí mismo y que se escapa al alcance de esta serie. Preocupa además que los 5 niños que tienen dos episodios de infección urinaria durante el tiempo del estudio, para el segundo evento no recibían profilaxis, aunque tampoco se cuenta con un seguimiento en esta institución (probablemente explicado por nuestro actual sistema de salud)

De los pacientes incluidos el síntoma más frecuente fue fiebre, que estuvo presente en el 85.57% de los pacientes (166), seguido por emesis en el 41%, (79 pacientes) e hiporexia en 32%,(63 pacientes); no se reportó enuresis y el síntoma referido con menor frecuencia fue incontinencia urinaria con 3 pacientes (1.5%).

A las 48 horas 47 pacientes persistían con síntomas; al analizar los resultados se encuentra que el síntoma que mas persistía con respecto al ingreso era la hiporexia en el 25.4% (16 de los 63 pacientes al ingreso), seguido de fiebre el 16.2% (27 de los 166) y en último lugar la emesis con el 3.8% es decir 3 de los 79, considerando este el síntoma con mayor porcentaje de resolución.

Dentro de los pacientes que no cumplieron los criterios llama la atención 16 pacientes con egreso sin conocer el resultado del urocultivo inicial posiblemente por traslado de los pacientes por disposiciones administrativas y/o de EPS.

Patrón de resistencia:

El perfil de resistencia a cefalosporinas de primera generación fue 61.34% pacientes sensibles (119), 11.9% con patrón de resistencia intermedia (23) y 26.8% (52) pacientes resistentes, lo que es llamativo porque solo 37, es decir solo cerca del 50% de los pacientes con patrón resistente e intermedio tuvieron cambio de manejo antibiótico, los otros continuaron con cefalosporina de primera generación guiados por la adecuada respuesta clínica.

Caracterización de los pacientes:

	Resistente	%	Intermedio	%	Sensible	%	Total
Edad							
3 meses a 2 años	34	33.3	11	10.8	57	55.9	102
2 a 5 años	12	19.7	7	11.5	42	68.8	61

>5 años	6	19.4	5	16.1	20	64.5	31
							194
Antecedente IVU							
No	41	29.1	16	11.3	84	59.6	141
Sí	11	20.8	7	13.2	35	66.0	53

Al revisar la distribución según el antecedente de infección de vías urinarias se encuentra una distribución similar en los tres grupos dados según la resistencia a cefalosporina de primera generación sin poder establecer diferencias, mientras al revisar la distribución por edades de los pacientes con urocultivo positivo para *E. coli* y que se manejaron con cefalosporina de primera generación, el grupo correspondiente a 3 meses a 2 años de edad tienen 1.6 veces más probabilidad de ser resistentes que los del grupo de 2 a 5 años de edad y 1.7 veces más que los mayores a 5 años de edad. En cuanto a la sensibilidad los niños de 2 a 5 años de edad son 1.2 veces más sensibles que los niños de 3 meses a 2 años de edad según los datos encontrados en nuestro estudio, la P para esta probabilidad es 0.273 (test exacto de Fisher). Aunque esta P no es estadísticamente significativa se debe tener en cuenta este planteamiento y tratar de validar esta hipótesis con un estudio prospectivo en el que se incluya un mayor número de pacientes.

Los pacientes que tuvieron cambio de antibiótico, que en total fueron 39, se justificó por: riesgo de falla terapéutica pese a mejoría clínica en 15 niños (40.5%), no mejoría clínica en 15 (40.5%) y recomendación médica 7 (19%), teniendo uno de ellos *E. coli* BLEE positivo.

	Cambio de antibiótico	%	Riesgo de falla	No mejoría	Recomendación médica	
Resistente	28	72	14	8	6	
Sensibilidad Intermedia	9	23	1	7	1	
Sensible	2	5	0	2	0	
Total	39	100	15	17	7	39

De los 39 pacientes a los que se les cambio el antibiótico 28 eran resistentes (71% de los que se cambiaron y el 54% de todos los pacientes con urocultivo resistente), es decir 24 pacientes con urocultivo resistente (el 46%) continuaron su manejo con cefalosporina de primera generación a pesar del resultado y guiados por la respuesta clínica, lo que evidencia que casi en la mitad de los casos se dio importancia a la clínica y en el 54% restante, en el que se realizo el cambio el 50% fue por considerar riesgo de falla terapéutica, el 21.5% por recomendación médica y solo en 28.5% se considero no mejoría clínica.

Los síntomas usados para indicar no mejoría clínica fueron fiebre en el 87.5%, dolor abdominal en el 12.5% y en el porcentaje restante disuria y poliaquiuria con igual distribución.

Se encontró 2 pacientes con urocultivo sensible que tuvieron cambio de antibiótico previo a conocer el resultado del urocultivo, en la historia clínica refieren presencia de fiebre a las 48 horas, los dos tienen urocultivo de control negativo realizado previo al cambio y en uno de ellos al conocer el resultado se desescalonó nuevamente a cefalotina con el resultado del urocultivo de control y se dio salida con antibiótico oral.

Se encontró que al 50% de los pacientes con infección de vías urinarias y que tienen urocultivo positivo para E. coli resistentes a cefalosporinas de primera generación se les cambia el antibiótico a pesar de la mejoría clínica dado que el médico tratante considera riesgo de falla terapéutica con una p de 0.034 (test exacto de Fisher); en estos pacientes se carecía de un criterio objetivo que respaldara dicho cambio y en ninguno de estos pacientes se considero la posibilidad de escalonar el manejo antibiótico con base en el resultado de un urocultivo de control que sirviera para comparar con la respuesta in vivo obtenida, es decir, no se tuvo en cuenta la respuesta clínica.

Seguimiento

En cuanto al seguimiento 89 niños permanecieron hospitalizados a las 120 horas, de estos 8 persistían con síntomas dados por diarrea 3, fiebre 4, poliaquiuria 1 y dolor abdominal o lumbar 1; 6 de ellos tuvieron síntomas secundarios a otra patología intercurrente documentada y en 2 no se consideró que fuera secundario a la infección de vías urinarias pero no se evidenció otro foco y hubo mejoría.

De todos los pacientes solo 82 tienen urocultivo de control, corresponden a 42.27% del total de pacientes, de estos 30 son del grupo de los que se les realizó cambio de antibiótico, el 77% del total, del 23% restante no se hizo seguimiento.

El seguimiento realizado se hizo en diferentes momentos, el 27.5% previo al cambio de antibiótico, es decir se midió la respuesta al tratamiento con cefalosporinas de primera generación, siendo en todos negativo, en el 10.3% en las primeras 24 horas luego del cambio de antibiótico, con un patrón similar al anterior, el 7% a las 24 a 48 horas del cambio de antibiótico, el 20.7% en las 48 a 72 horas siguientes, el 31% después de las 72 horas y en 1 paciente (3.5%) no hay descripción en la historia clínica.

Relación entre el tiempo de toma del urocultivo de control y el patrón de resistencia de la *E. coli* a las cefalosporinas de primera generación en el urocultivo inicial

Urocultivo de control respecto al cambio de AB	RESISTENTE	INTERMEDIO	SENSIBLE	TOTAL
Previo	6	0	2	8
Primeras 24 horas después	2	1	0	3
24 a 48 horas después	1	1	0	2
48 a 72 horas después	5	1	0	6
Más de 72 horas después	7	2	0	9
Sin dato	0	1	0	1
Total				29

Para la relación entre tiempo de urocultivo de control y patrón de resistencia la P es de 0.394, la que se considera no significativa. La falta de uniformidad en la toma de urocultivos limita el análisis de la respuesta in vitro, pues no todos los pacientes tuvieron seguimiento y en los que se realizó es muy heterogéneo por lo que no se puede realizar comparación. Sería valioso realizar un estudio prospectivo en el cual se siga el protocolo de toma de urocultivo de control en todos los pacientes a los tres días de iniciado el manejo antibiótico empírico a cefalosporinas de primera generación independiente de la respuesta clínica, esto daría confiabilidad a los hallazgos al relacionar la respuesta in vivo e in vitro.

Respecto a los pacientes a los que no se les cambió el antibiótico guiados por la respuesta clínica tenemos 38 pacientes, siendo de estos 24 resistentes (63%) y 14 con resistencia intermedia (37%).

En estos pacientes a los que se les continuó cefalosporina de primera generación a pesar del patrón de resistencia reportado en el urocultivo tenemos 23 (60.5%) con urocultivo de control negativo, pudiendo inferir que en estos la mejoría clínica in vivo se correlacionó con respuesta in vitro a pesar del urocultivo inicial en el que se obtuvo un asilamiento con MIC no favorable, respaldando la conducta de continuar igual manejo antibiótico en este grupo de pacientes siguiendo la respuesta clínica al tratamiento. Los 15 restantes (39.5%) no fueron estudiados, es decir, se considera sensibilidad in vivo pero no contamos con dato de seguimiento in vitro para establecer comparación en este porcentaje por lo que no se puede responder la pregunta de investigación.

Distribución de los pacientes a los que no se les cambió el manejo antibiótico según patrón de sensibilidad al ingreso y presencia o no de urocultivo de control.

Urocultivo de control?	RESISTENTE	INTERMEDIOS
Si	14	9
No	10	5
Total	24	14

La P para este hallazgo es de 0.495, siendo esta no significativa, se requiere un estudio con mayor número de pacientes para poder encontrar significancia estadística.

El análisis de los datos, aun cuando no se cuenta con significancia estadística plantea la importancia de considerar que el cambio de antibiótico en pacientes con infección urinaria por *E. coli* no se debe realizar solo con los hallazgos de urocultivos, sino que se debe hacer guiado por la clínica, exceptuando el caso específico de pacientes con cepas BLEE positivo en los que está comprobado que se requiere manejo específico para este aislamiento. Se debe cambiar si la clínica y el reporte del urocultivo lo indican y tomando urocultivo de control previo al cambio lo cual permitiría un uso racional del antibiótico. En los pacientes que la clínica lo permita se podría considerar el urocultivo de control que se debiera tomar a todos los pacientes, una guía para determinar si estos pacientes a pesar de su respuesta clínica requieren o no cambio en el manejo antibiótico, al protocolizarse esta conducta se podría tener un mayor número de pacientes incluidos en estudios clínicos y quizás se alcanzaría significancia estadística.

De todos los urocultivos de control 4 fueron positivos y se considero contaminación, no se aisló en esto *E. coli*, el resto fueron negativos. Todos los pacientes de los que tenemos dato tuvieron respuesta in vitro.

6. Cronograma

	DURACION	INICIO	FIN
FASE 1			
Recolección de datos	10 meses	Diciembre 2011	Septiembre 2012
Análisis de datos	1 mes	Octubre 2012	Octubre 2012
Elaboración de resultados y conclusiones	1 mes	Noviembre 2012	Noviembre 2012

7. Conclusiones

Al relacionar la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con cefalosporinas de primera generación y los patrones de resistencia in vitro de la E. coli en niños con infección de vías urinarias no contamos con datos suficientes para establecer comparación desafortunadamente por la falta de urocultivos de control.

Se analizaron 194 historias clínicas de pacientes con infección de vías urinarias a los que se les inició manejo empírico con cefalosporinas de primera generación encontrando que el 89.7% (174) de los pacientes fueron del sexo femenino, los 20 restantes del sexo masculino. El síntoma inicial más prevalente en esta serie es la fiebre en un 85.5%, seguido de emesis con 79%.

En la serie de paciente analizada se tenía un antecedente de alteraciones estructurales del riñón y/o las vías urinarias de 5.6%.

De las 194 historias clínicas analizadas se encontró en los urocultivos que 61.3% fueron sensibles, 11.9% tuvieron sensibilidad intermedia y 26.8 fueron resistentes a las cefalosporinas de primera generación. Llama la atención la mayor prevalencia en nuestra serie de resistencia a cefalosporinas de primera generación en la E. coli aislada en los niños entre los 3 meses y 2 años de vida, que aunque no encontramos en este estudio como un dato estadísticamente significativo si amerita ser analizado en detalle en otro estudio.

A las 48 horas 47 pacientes que corresponden al 24% persistían con síntomas y solo 17 pacientes que son el 8.7% del total incluidos tuvieron no mejoría clínica que llevo al cambio de antibiótico por esta razón.

La respuesta clínica según patrón de resistencia a cefalosporina de primera generación en pacientes con urocultivo positivo para E. coli fue: pacientes con urocultivo sensible:

98% mejoría clínica, sensibilidad intermedia 69.5% mejoría clínica y urocultivo con patrón resistente 84.5%. Según los hallazgos tendríamos un importante porcentaje de mejoría en los pacientes sensibles, siendo menor en los otros grupos, no contamos con datos en la literatura para establecer comparación, pues no encontramos otras series que hayan estudiado la respuesta al manejo intrahospitalario con cefalosporina de primera generación intravenosa como manejo empírico.

El 1% de los pacientes con infección urinaria que tuvieron urocultivo positivo para *Escherichia coli* y que se manejaron empíricamente con cefalosporinas de primera generación estaban recibiendo antibiótico profiláctico para infección urinaria. En la historia clínica no se caracterizó de manera completa estos datos.

No es posible proporcionar una recomendación para el uso de las cefalosporinas de primera generación en el tratamiento de IVU producida por la *E. coli* resistente o con sensibilidad intermedia documentada con urocultivo ya que no se cuenta con datos suficientes dada la heterogeneidad en las conductas en la serie de pacientes analizados y los valores hallados no son estadísticamente significativos, sin embargo los hallazgos plantean la importancia de considerar que el cambio de antibiótico en pacientes con infección urinaria por *E. coli* no se debe realizar solo con los hallazgos de urocultivos, sino que se debe hacer guiado por la clínica, exceptuando el caso específico de pacientes con cepas BLEE positivo en los que está comprobado que se requiere manejo específico para este aislamiento.

Se plantea que se debe cambiar manejo antibiótico si la clínica y el reporte del urocultivo lo indican y tomando urocultivo de control previo al cambio lo cual permitiría un uso racional del antibiótico. En los pacientes que la clínica lo permita se podría considerar el urocultivo de control que se debiera tomar a todos los pacientes, una guía para determinar si estos pacientes a pesar de su respuesta clínica requieren o no cambio en el manejo antibiótico, al protocolizarse esta conducta se podría tener un mayor número de pacientes incluidos en estudios clínicos y quizás se alcanzaría significancia estadística.

Por el momento se considera debe hacerse énfasis en la búsqueda de mecanismos que lleven a unificar criterios de manejo en IVU, valorar adecuadamente la respuesta clínica

en cada paciente lo que orientaría a sensibilidad in vivo; en lo que respecta a toma de urocultivos de control especialmente en el caso de cepas de E. coli con sensibilidad intermedia o resistentes al tratamiento que reciben y que dichos cultivos de control se realicen previo al cambio de antibiótico lo cual redundaría en uso racional de los antibióticos, mejor desenlace de cada uno de los pacientes y facilitaría el análisis estadístico permitiendo el formular recomendaciones específicas sobre este tema.

Se agradece a la Fundación Hospital de la Misericordia por facilitar la toma de los datos referentes a este grupo de pacientes.

A. Anexo: Tabla 1

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico de IVU según resultados del urocultivo

Método de recolección	Recuento de UFC/ml	Interpretación
Punción suprapúbica	Cualquier recuento de bacilos Gram negativos Más de 5000 de cocos Gram positivos en adolescentes	Diagnóstico positivo para IVU, probabilidad >99%
Cateterismo vesical transuretral	>- 50000 10000 a <50000 <10000	Diagnóstico positivo para IVU probabilidad >95% Infección probable según patógeno y cuadro clínico Infección muy poco probable
Orina limpia de la mitad de la micción	>- 100000 10000 a <100000 <10000	Infección muy probable Dudoso, repetir Infección muy poco probable
Bolsa recolectora, una muestra	>- 100000 >- 10000 <10000	Dudoso, confirmar con una técnica más confiable Dudoso, confirmar con una técnica más confiable Infección poco probable

Tomado de Ucrós Rodríguez S, Mejía Gaviria N. Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia, Editorial Medica Internacional LTDA. 2009

B. Anexo: Tabla 2

Tabla 2: Factores clínicos que determinan el riesgo de IVU y la necesidad de estudios en niñas de 2 a 24 meses de edad con fiebre

Parámetro	Riesgo Relativo para IVU (95% IC)
Edad menor a 1 año	2.8 (1.6 – 5.1)
Fiebre para 2 días o mas	1.5 (0.9 – 2.6)
Raza blanca	6.0 (3.7 – 9.5)
Ausencia de etiología para la fiebre	1.9 (1.1 – 3.2)
Temperatura > o igual a 39°C	1.7 (0.9 – 3.1)

Examen urinario es recomendado si 2 o más factores están presentes

Tomado de Gorelick M, Shaw N. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. . Arch. Pediatr. Adolesc. 2000. Med. 154:386–390.

C. Anexo

Tabla 3: Valor predictivo de los tests diagnósticos en enfermedad infecciosa en niños jóvenes

Test	Sensibilidad %	Especificidad %	Probabilidad negativa
Test en orina			
Nitritos	50 (16 – 72)	98 (95 – 100)	0.51
Esterasas leucocitarias	83 (64 – 89)	84 (71 – 95)	0.20
Entre esterazas leucocitarias o nitritos	88(71– 100)	93 (76 – 98)	0.13
UA microscopia: >5GB/campo de alto poder	67(55 – 88)	79 (77 – 84)	0.42
Hemocitometria cel >/10mm ³	77 (57-92)	89 (37 – 95)	0.26
Tinción GRAM	93 (80 – 98)	95 (87 – 100)	0.07
UA conteo de células y GRAM	85 (75 – 88)	99 (99)	0.15
UA conteo y GRAM	95 (94 – 96)	89 (84 – 93)	0.06

UA: uroanálisis

Tomado de Gorelick M, Shaw N, Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Pediatrics,1999. 104:e54.

Bibliografía

1. Larcombe J. Urinary tract infection in children, BMJ Publishing Group Ltd 2010. Clinical Evidence 2010;02:306
2. Ucrós Rodríguez S, Mejía Gaviria N. Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. Editorial Medica Internacional LTDA. 2009
3. Zorc J, Kiddoo D, Shaw K. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. Philadelphia, Pennsylvania CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Abril. 2005, p. 417–422
4. Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. Pediatrics 1999; 104:222–226.
5. Lannon C, Bailey C, Fleischman A, Kaplan G, Shoemaker C, Swanson J, Coustan D. Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Pediatrics 1999, 103:686–693.
6. Dick P, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr* 1996; 128:15–22
7. Murray P, Pfaller M. Microbiología Medica, 2006.
8. Barrera M. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* en el sanatorio privado “Nuestra señora del Pilar”, Guatemala, Noviembre 2005.

9. Huicho, L., M. Campos-Sanchez, and C. Alamo. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr. Infect. Dis*, 2002. J. 21:1–88.
10. Hansson S, Brandström P, Jodal U, Larsson P, Low bacterial counts in infants with urinary tract infection. *J Pediatr* 1998;132:180-2
11. Shaikh N, Morone E, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, Amico F, Hoberman A, Wald E, Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*, December 26, 2007—Vol 298, No 24
12. Hoberman A, Keller R, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J. Pediatr.* 1993, 123:17–23
13. Shaw K, Gorelick L, McGowan N, Schwartz J. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998.102:e16
14. Jantusch, B, O'Donnell B, Wiedermann M, Majd G, Rushton R, Luban N. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J. Pediatr.*1994, 124:863–868
15. Sheinfeld J, Schaeffer C, Rogatko A, Fair W. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320:773–777.
16. Gorelick M, Shaw N. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 154:386–390.
17. Gorelick M, Shaw N, Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 1999. 104:e54.

18. Barrera Monterroso M. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* en el sanatorio privado “Nuestra señora del Pilar”, Guatemala, Noviembre 2005.
19. Paláu J. Uso racional de antibióticos en pediatría. Celsus, Cuarta Edición, 2005
20. SS Mehr y col. Cephalosporin resistant urinary tract infections in young children, J. Paediatr. Child Health 2004. 40, 48 – 52.
21. Allen U, MacDonald N, Louise F, Chan F, Stephens D, Risk factors for resistance to “firstline” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children, Infectious Diseases Society of America meeting, San Francisco, September, 1995
22. Allen U, MacDonald N, Louise F, Chan F, Stephens D, Risk factors for resistance to “firstline” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children, Infectious Diseases Society of America meeting, San Francisco, September, 1995
23. Lutter S, Currie M, Mitz L, Greenbaum L, Antibiotic Resistance Patterns in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections, Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:924-928
24. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J, Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection, Arch Dis Child 2003;88:215–218
25. Prado V, Trucco O, Durán C, Mamani R, Royer M Profile of antimicrobial resistance of agents causing urinary tract infections in Chilean children, Santiago de Chile, Rev Med Chil. 2001 Aug; 129(8):877-85.
26. Ladhani S, Gransden W, Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates, Arch Dis Child 2003;88:444–445

27. McLoughlin T, Matar M, Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens in Pediatric Emergency Department Patients. ACAD EMERG MED, April 2003, Vol. 10, No. 4
28. Andreu A, Alós J, Gobernado M, Francesc M; de la Rosa M García J, Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:4-9. - vol.23 núm 01
29. De Liria R, Méndez M, Robles M, Infección Urinaria, Asociación Española de Pediatría. 2010
30. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. Review article. nejm.org july 21, 2011
31. Roberts K, Downs S, Finnell S, Hellerstein S, Shortliffe L, Wald E, Zerlin J, Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics 2011;128;595;