RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIÓN URINARIA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD EN NIÑOS, SEGÚN UROCULTIVOS, 2013.

DIEGO DAVID LEYTON TRIANA

ALEJANDRA SOLEDAD MARIN CASTRO

EPIDEMIOLOGIA

COLEGIO NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO Y UNIVERSIDAD CES

Bogotá, agosto 2014

AUTORES

DIEGO DAVID LEYTON TRIANA

MEDICO Y CIRUJANO

CANDIDATO A EPIDEMIOLOGO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES

diegonet26@hotmail.com

leyton.diego@urosario.edu.co

ALEJANDRA SOLEDAD MARIN CASTRO

MÉDICA Y CIRUJANA

CANDIDATA A EPIDEMIOLOGA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES

alejamarincastro@hotmail.com

marin.alejandra@urosario.edu.co

ASESORA:

CLAUDIA BORRERO

MÉDICA GINECOLOGA EPIDEMIOLOGA MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

COMPLEJO CALLE 100 SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRICAS SALUDCOOP

LABORATORIO CLÍNICO BIOIMAGEN SALUDCOOP

COLEGIO NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES

RESUMEN

Introducción: El uso mal dirigido de antibióticos en IVU en niños, induce resistencia bacteriana, limitando las opciones terapéuticas. Conocer el perfil de resistencia local de la IVU en niños, puede evitar, complicaciones agudas y crónicas.
Método: En el Complejo Calle 100 en Bogotá, en el periodo de Julio a Diciembre de 2013 se revisaron los Urocultivos positivos, de pacientes menores de 16 años con diagnóstico clínico de IVU, procedentes de la comunidad. Consultamos las historias clínicas para documentar antibiótico empírico dado y episodios previos de infección. Se describieron los gérmenes aislados y las resistencias antibióticas.
Resultados: Se obtuvieron 237 urocultivos, Escherichia coli se encontró en 80%, Proteus mirabilis en 13%. Otras 12 especies bacterianas 7%, se analizaron 222 urocultivos, 87% fueron femeninos y el 71% de menores de 5 años edad media 3,8 años. El 2% fue E coli BLEE. La resistencia a amoxicilina fue de 50%, cefalotina 37%, TMP/SMX 30%, Acido Nalidixico 26%, menores resistencias a Nitrofurantoina 3%, cefuroxima 7% gentamicina 8%, amikacina 2%. El antibiótico empírico más usado fue cefalexina en 72% y ácido nalidíxico en 11%.
Discusión: Las cefalosporinas de primera generación tienen tasas de resistencias superiores al 37%, similar a lo reportado en la literatura, y son usadas como primera línea; ésta conducta debe ser reevaluada. Los aminoglucósidos, la nitrofurantoína y la cefuroxima son alternativas terapéuticas recomendables. La prevalencia de E coli BLEE de origen comunitario genera preocupación, debe incitar a realizar manejo antibiótico dirigido y concienzudo.
Palabras clave: *Infección urinaria en niños, resistencia bacteriana, comunidad.*

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN 12

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....13

JUSTIFICACIÓN.....15

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL.....17

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SECUNDARIAS.....17

MARCO TEÓRICO.....18

GENERALIDADES.....18

FISIOPATOLÓGIA 18

ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA 22

DIAGNÓSTICO.....25

CLASIFICACIÓN 27

TRATAMIENTO, PROFILAXIS Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....29

PROPÓSITO 48

OBJETIVO GENERAL 499

OBJETIVOS ESPECÍFICOS 489

METODOLOGÍA.....50

DISEÑO DEL ESTUDIO 50

POBLACIÓN....50

CRITERIOS DE INCLUSIÓN....51

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN....51

FUENTE DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN....51

VARIABLES....53

CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS....54

PLAN DE ANÁLISIS....56

CONSIDERACIONES ÉTICAS....57

RESULTADOS....58

ANALISIS DESCRIPTIVO....58

DISCUSIÓN....66

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS....72

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PATÓGENOS URINARIOS

TABLA 2. ETIOLOGÍA INFECCIÓN URINARIA

TABLA 3. TASAS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE ESCHERICHIA COLI

TABLA 4. CUADRO DE VARIABLES

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

TABLA 6. GRUPOS DE EDAD

TABLA 7. BACTERIA TIPO BLEES

TABLA 8. ANTIBIOTICOS DADOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE IVU

TABLA 9. RESISTENCIA ANTIBIOTICA *(IN VITRO)* Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

LISTA DE GRÁFICOS

GRAFICO 1. BACTERIAS ENCONTRADAS EN UROCULTIVOS DE NIÑOS CON DIAGNÓSTICO IVU

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON REPORTE DE UROCULTIVO CON ESCHERICHIA COLI PATRON DE RESISTENCIA BLEE

ANEXO 2. ANTIBIOTICOS EVALUADOS EN LOS UROCULTIVOS DEL ESTUDIO

LISTA DE SIGLAS

IVU:	Infección de vías urinarias
BLEE:	Betalactamasas de espectro extendido
RVU:	Reflujo Vesico Ureteral
POS:	Plan Obligatorio de salud
E coli:	Escherichia coli
APP:	American Academy of Pediatrics
TMP/SMX:	Trimetoprim Sulfametoxazol

INTRODUCCIÓN

La infección de vías urinarias es un diagnóstico asiduo en los pacientes pediátricos dado que es la patología más frecuente del tracto urinario en la población pediátrica, con una frecuencia entre 2.1 y 5,2%.(1) Requiere un diagnóstico oportuno y manejo adecuado puesto que es causa de complicaciones agudas, como la sepsis severa y crónicas como cicatrices renales, insuficiencia renal e hipertensión arterial, que tienen una variable intensidad que incluso pueden generar la muerte.

El tratamiento de la infección urinaria siempre es inicialmente empírico, hasta obtener resultados de urocultivo y sensibilidad antimicrobiana. Este manejo empírico se basa en el conocimiento de los gérmenes más frecuentes y la sensibilidad antibiótica a nivel local, conocida o reportada en la bibliografía; sin embargo esta es variable en cada población de acuerdo a los manejos antibióticos previos y a los recursos de la zona.

Así mismo es importante el compromiso clínico del paciente y el lugar o entorno clínico de atención, la procedencia, antecedentes y factores de riesgo individuales.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La resistencia antimicrobiana de los patógenos urinarios incrementa morbilidad, mortalidad y costos de atención, y depende del uso dado en cada población específica a los antibióticos.

Se ha establecido que el patógeno urinario más frecuente es Escherichia coli, en diferentes estudios nacionales e internacionales, documentados en altas tasas de resistencia, mayores al 60% a betalactámicos y cefalosporinas de primera generación, que siguen siendo utilizados como primera línea de tratamiento, en IVU.

En los últimos años, se han encontrado en bacterias gram negativas principalmente, mecanismos de resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y a los inhibidores de las betalactamasas, este mecanismo es conocido como BLEE o ESBL (Betalactamasas de espectro extendido), hallazgos dados en infecciones nosocomiales, y de manera creciente en infecciones adquiridas en la comunidad.

De mayor gravedad, se han encontrado cepas de escherichia coli portadoras de betalactamasas condicionando resistencia también a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenemicos: AmpC y carbapenemasas, implicando gran riesgo epidemiológico, necesidad de aislamiento, mayor compromiso clínico y escasas opciones terapéuticas con altas fallas. Sumado a las reacciones adversas medicamentosas por los tratamientos de este tipo de cepas bacterianas.

Es allí donde radica la importancia de conocer para una población específica la etiología bacteriana y su perfil de resistencia antibiótica, para orientar de la mejor manera el tratamiento inicial, disminuir las complicaciones agudas y crónicas en el paciente, con sus implicaciones sociales y repercutiendo en los costos.

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se dirige a perfilar la resistencia antibiótica que permita orientar el manejo adecuado de infección de vías urinarias en pacientes pediátricos, desde los servicios de urgencias, en nuestra zona geográfica y ámbito ambulatorio. De la misma manera en muchos países del mundo; a través de estudios se busca determinar la resistencia antimicrobiana para poblaciones específicas que permitan dirigir los tratamientos y optimizar el uso de los antibióticos.

La capacidad bacteriana de transferencia de información genética que contienen los mecanismos de resistencia bacteriana, facilita la rápida propagación de estos, tanto en ambientes intrahospitalarios como ambulatorios. Además el uso indiscriminado y mal dirigido de los antibióticos, la automedicación; fortalece la aparición de resistencia antibiótica en las bacterias causantes de IVU.

Las betalactamasas, enzimas capaces de inactivar penicilinas cefalosporinas y betalactámicos, propias de bacterias grampositivas y gramnegativas causantes de IVU entre otras infecciones, son bloqueadas por antibióticos inhibidores de betalactamasas, de uso frecuente, sin embargo la capacidad bacteriana principalmente de gramnegativos de producir Betalactamasas de Espectro Extendido además de patrones de multiresistencia, se ha configurado como un creciente problema puesto que se requieren antibióticos de más amplio espectro, para erradicarlas.

Así se genera la necesidad de conocer la prevalencia regional y la presencia de patrones de resistencia para dirigir los tratamientos y evitar la propagación de estas bacterias y a su vez de los mecanismos de resistencia.

El tratamiento de esta importante entidad clínica está bajo responsabilidad y criterio de los médicos de atención primaria principalmente en el servicio de urgencias. Por esto se hace necesario el conocimiento del perfil de resistencia de las bacterias que más frecuentemente causan infecciones urinarias en las poblaciones especificas, contribuyendo a formar un perfil epidemiológico regional, que nos llevara a ofrecer un manejo adecuado a los pacientes disminuyendo las complicaciones, las estancias hospitalarias y repercutiendo positivamente en los costos de atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL

¿Cuál es la resistencia antibiótica de las bacterias productoras de infección de vías urinarias en el contexto ambulatorio en niños que consultan en urgencias pediátricas del CAU 100?

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SECUNDARIAS

¿Cuál es la terapia antibiótica empírica inicial que se debería implementar en los niños con diagnóstico de infección de vías urinarias de origen comunitario, en el CAU 100 en Bogotá?

¿Cuál es la incidencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la población a estudio?

¿Entre las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido encontradas en este estudio hay perfil de multiresistencia?

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Es conocido que en la población infantil la enfermedad que con mayor frecuencia afecta el tracto urinario, es la Infección de Vías Urinarias (IVU), la cual en niños se define como la presencia de bacteriuria significativa sintomática o no, por bacterias que se identifiquen como patógenas urinarias.(1) Se constituye en una de las patologías que incita a los clínicos a frecuentes estudios de investigación, que lleven finalmente a disminuir la morbilidad y secuelas esperadas por un diagnóstico y tratamiento inoportuno e ineficiente.

Según la literatura, la infección urinaria se presenta con más frecuencia durante el periodo neonatal y el primer año de vida en los varones, mientras que es más frecuente en el sexo femenino después del primer año de vida. Es así como se diagnostica IVU dos veces más en niñas febriles sin foco aparente que en niños y además es hasta 20 veces más frecuente la IVU en pacientes masculinos no circuncidados comparado con los circuncidados. (1,2)

FISIOPATOLÓGIA

Se conoce que la orina se conserva estéril, en condiciones de normalidad en su paso desde los riñones hasta la vejiga, (2,3) a través de varios mecanismos fisiológicos descritos como son:

- La composición de la orina cumpliendo con sus características, teniendo en cuenta que es una solución acuosa de productos del metabolismo de excreción renal con alto contenido de amonio, creatinina y urea, metabolitos de la bilirrubina y de la dieta, fármacos, hormonas inactivas o activas, entre otros que condicionan un pH acido como mecanismo de defensa de la proliferación bacteriana.

- El funcionamiento integral de los esfínteres ureterovesicales y uretrales, necesario para el vaciamiento correcto de la vejiga, donde se almacena la orina hasta el momento de ser eliminada a través la uretra, es fundamental para la salida del fluido urinario, el cual debe ser frecuente y completo para un adecuado arrastre mecánico de las bacterias.

- La descamación constante del epitelio urinario, en cuyas células pueden estar adheridas las bacterias.

- Las barreras inmunológicas normales del tracto urinario entre ellas los factores antiadherentes de las células epiteliales, inmunoglobulinas A y G secretoras con actividad inhibitoria, lisozimas y la proteína de Tamm-Horsfall o uromodulina, que es una glucoproteína secretada por los túbulos renales para impedir la adherencia de los gérmenes al uroepitelio.

- La mucosa vesical con poder bactericida facilitado por residuo postmiccional menor de 1 ml, al permitir el contacto del germen con la pared vesical.

- La flora normal de la uretra anterior, en constante competencia contra las bacterias patógenas para la colonización y multiplicación. (2,3)

Estos mecanismos de defensa humanos, deben ser vencidos por los patógenos para generar la Infección de Vías Urinarias (IVU). Las bacterias cuentan con sus propios mecanismos que las caracterizan como uropatógenos y serán descritos a continuación.

- Las bacterias presentan movilidad por medio de flagelos.

- Antígenos bacterianos: (Antígeno O, K, H). Las cepas de escherichia coli productoras de IVU, cuentan con gran cantidad de antígeno K1, interfiriendo con la acción de los polimorfonucleares.

- Las hemolisinas y exotoxinas que lesionan el uroepitelio.

- Organelas que les permiten su adhesión a las células epiteliales, como las adhesinas: pilis o frimbrias, que son prolongaciones proteícas finas en la superficie bacteriana. Además cuentan con la capacidad de fijarse al hierro. La *Escherichia coli* tiene tres tipos de pilis: Tipo 1 importantes en la colonización del introito, uretra y vejiga; Tipo P y tipo X relacionados con infecciones urinarias altas (pielonefritis) que se presentan en pacientes sin alteraciones anatómicas o urodinámicas.

Se requiere la colonización bacteriana de la mucosa de la vía urinaria, la evasión de los mecanismos de defensa, la multiplicación bacteriana y el daño de las células huésped para desencadenar una respuesta inmune que va a dar como resultado el nivel de la infección, al generar mayor respuesta inflamatoria, se limita la invasión bacteriana y así el nivel de infección, lo que hace más común la presentación de cistitis que de pielonefritis, para esta última se requieren bacterias de mayor virulencia.(4)

Son varias las vías por donde el agente bacteriano puede llegar al tracto urinario:

- La principal es la ascendente procedente del tracto intestinal, donde se ubican sin ser enteropatógenas y al contaminar las zonas perianal, perineal y genital, se trasladan a la uretra, ascienden hasta la vejiga y se multiplican creando desequilibrio entre el microorganismo agresor y los mecanismos de defensa.

- Por mecanismos externos al manipular la vía urinaria con instrumentaciones, paso de sondas, cistoscopia, cirugías etc.

- La vía hematógena en el 3% de los casos, por gérmenes poco comunes como Staphylococcus, Pseudomonas y Salmonella, haciendo del compromiso renal una consecuencia de una infección en otro origen. Se encuentra más frecuentemente en recién nacidos con sepsis. (2,3)

- La vía linfática asociada a constipación, por migración directa de gérmenes, desde el intestino al riñón. (3)

ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA

Las bacterias propias del tracto gastrointestinal son las principales agentes etiológicos, donde escherichia coli es el germen predominante y ha servido de prototipo para describir la patogenia de la IVU (4), con prevalencias desde el 77% hasta un 88% según estudios realizados en Colombia y a nivel mundial.

En Colombia en un estudio descriptivo de corte transversal en niños menores de 14 años, ambulatorios, realizado en Cali, Valle, en el Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle, en el año 2007, por los médicos Castaño, González**,** et al, en 123 menores con diferentes métodos de recolección de la muestra de orina encontraron como bacterias causantes de IVU la *Escherichia coli* como germen predominante en 72% de los urocultivos; en menor porcentaje *Klebsiella*, 16.4%; *Proteus*, 2.5%; y otro tipo de gérmenes, 9%. (5)

Otro estudio observacional, descriptivo y prospectivo, desarrollado por Cortés Serrato, Rivera Lurduy, et al, en la unidad de Infectología pediátrica del Hospital Universitario de Neiva, en el año 2011, el microorganismo patógeno que se encontró con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en el 77%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con una frecuencia de 8% y *Proteus mirabilis* con una frecuencia de 3%, que a su vez

corresponden a los tres gérmenes más importantes en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección de vías urinarias relacionados en la literatura.(6)

Esta información es congruente con estudios internacionales como el realizado por C. de Lucas Collantes et al, en España, longitudinal y retrospectivo de 144 menores de 14 años con diagnóstico IVU mediante urocultivo positivo en un hospital de tercer nivel, *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro,* desde el 1 de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2009. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron: *Escherichia coli* (80%) *Proteus mirabillis* (9,7%) y *Klebsiella pneumoniae* (4,2%). (7)

En enero del 2013 publican estudio observacional descriptivo realizado en Estados Unidos por Edlin y Shapiro, et al, analizan 25418 reportes de urocultivos de pacientes menores de 18 años, de 195 hospitales de ese país, que aportan datos a la red de vigilancia de donde se tomó la información. Encontraron al Escherichia coli como el germen más prevalente, en el 79% y mayor frecuencia en mujeres que en hombres. (8)

El tema que nos atañe se enfoca en la infección urinaria de origen bacteriano, en la tabla 1 se describen características generales de los patógenos más frecuentes según lo reportado en los estudios descritos. (9)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PATÓGENOS URINARIOS

BACTERIAS	FORMA	GRAM	METABOLISMO		MOVILIDAD
Escherichia Coli	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	SI
Enterobacter	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	SI
Proteus	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	SI
Klebsiella pneumoniae	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	NO
Morganela morganii	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	SI
Citrobacter	BACILO	NEGATIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	SI
Estaphyloccocus	COCO	POSITIVO	AEROBICO	ANAEROBICO FACULTATIVO	NO

DIAGNÓSTICO

Para confirmar la sospecha clínica el médico utiliza dos pruebas principalmente para diagnóstico de IVU:

Primero el uroanálisis, que provee información de características físicas y químicas de la orina y describe el componente sedimentario de células y cristales que pueden ser indicativos de infección, como piuria, que corresponde a leucocitos en cantidad inusual en la orina, bacteriuria, nitritos positivos y leucocitos estearasa positivos.

Segundo el cultivo de orina, que permite cuantificar el crecimiento bacteriano a través de las Unidades formadoras de colonias y se considera positivo o negativo según el conteo que se obtenga en el medio de cultivo. (4) Su interpretación depende del método de recolección de la muestra, hay cuatro formas:

1. Punción suprapúbica: Ofrece una probabilidad diagnostica del 99% con cualquier recuento de bacilos gramnegativos (1). Durante el periodo neonatal y hasta los 6 meses de vida, este método diagnostico guiado por ultrasonido es el de elección (4).

2. Cateterismo vesical transuretral: Con recuentos mayores a 50.000 unidades formadoras de colonias provee una sensibilidad de 95% y una especificidad del 99%, si el recuento está entre 10.000 y 50.000 la infección se considera probable pero se requiere relacionar con el cuadro clínico; si es menor de 10.000 el diagnostico es poco probable (1).

3. La recolección de orina de la mitad de la micción tiene valor diagnostico si el recuento es mayor a 100.000. (1)

4. Bolsa recolectora: Es el método menos confiable, los recuentos mayores de 10.000 son indicativos de usar otra técnica de las ya mencionadas, su valor radica en la sensibilidad diagnostica puesto que un resultado negativo descarta infección. (1)

Según Pediatrics, el journal oficial de la Academia Americana de Pediatría, es una recomendación con nivel de evidencia A, recolectar muestra de urocultivo previo al inicio de antibiótico, utilizando cateterismo vesical o punción suprapúbica en los menores de 24 meses. Es de gran importancia tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la recolección de la muestra y su análisis, pues puede requerir refrigeración para evitar crecimiento de bacterias que ocurre normalmente en la orina a temperatura ambiente (4), de igual manera en cualquiera de los métodos de recolección, la asepsia, evitará la contaminación de la muestra y por ende la obtención de resultados poco confiables.

CLASIFICACIÓN

La IVU (Infección de Vías Urinarias) se clasifica según varios factores:

- **Recurrencia. Recurrente vs reinfección.** En algunos casos se presentan infecciones urinarias recurrentes, que se diagnostican después de obtener un urocultivo negativo posterior al tratamiento, y se hace una diferenciación, si es una bacteria diferente a la aislada previamente se cataloga como reinfección, mientras que si es el mismo germen inicial se considera recurrente.

- **Alteraciones anatómicas o funcionales. complicada o no complicada**. Si se demuestran alteraciones en factores funcionales y anatómicos del paciente, se clasifica en complicada, o no complicada si no se detectan.

- **Nivel de infección: alta o baja.** Además se divide en alta, denominada Pielonefritis Aguda, si compromete parénquima renal y/o sistema pielocalicial o baja llamada cistitis si se limita a vejiga.

La IVU (Infección de Vías Urinarias) también se clasifica en la población pediátrica según rangos de edad, dado que los factores predisponentes y las secuelas cambian según las condiciones propias del crecimiento y desarrollo humano así:

- Menores de cinco años con énfasis especial en los menores de dos años. Debido a que los infantes menores de 24 meses tienen menos posibilidad de expresar los

síntomas, porque el lenguaje oral se encuentra en desarrollo, una manifestación clínica frecuente es la fiebre de origen desconocido. En estos casos se ha logrado documentar una frecuencia de hasta 5% en el grupo etario entre 2 y 24 meses. (4)

En el periodo neonatal es considerablemente mayor la frecuencia de IVU, que se presenta como pielonefritis comparado con niños mayores. Las malformaciones congénitas del tracto urinario se asocian con IVU en edades tempranas y de presentación recurrente, en estos casos, etiológicamente se encuentra implicada con más frecuencia la pseudomona y las enterobacterias. (10) El estreñimiento y la presencia de fimosis también son factores predisponentes en la infancia.

- Mayores de cinco años: Son pacientes que por lo general se encuentran con control esfínteres y saben expresar verbalmente su sintomatología.

- En la adolescencia el inicio de actividad sexual se convierte en factor de riesgo para desarrollar IVU, más relacionado con escherichia coli.(10)

TRATAMIENTO, PROFILAXIS Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Con el objeto recomendar opciones terapéuticas, los laboratorios de microbiología realizan métodos in vitro para determinar la susceptibilidad de los patógenos a los agentes antimicrobianos, esto en condiciones de laboratorio estandarizadas y específicas, a través de los antibiogramas. (11) Estos procesan la información por medio de la concentración inhibitoria mínima (MIC), siendo una de las maneras de medir la acción antibacterial de los antibióticos. La MIC se entiende como la concentración más baja, que en condiciones in vitro, evita el crecimiento de bacterias en un periodo de tiempo determinado. (12) En general se considera que las bacterias son sensibles a un fármaco cuando la concentración sérica máxima que pueda lograrse supera por lo menos en cuatro veces la MIC. (13)

El antibiograma se interpreta con tres definiciones básicas: (11)

- *Susceptible*: el microrganismo se inhibe con dosis habituales del antibiótico estudiado.

- *Sensibilidad intermedia*: Las bacterias son inhibidas por concentraciones que se aproximan a las séricas, con posible respuesta pobre a la terapia, excepto cuando por farmacocinética el antibiótico alcanza altas concentraciones en el órgano afectado o cuando se pueden usar altas dosis.

- *Resistente*: el microrganismo tiene mecanismos de resistencia ó no se inhibe con dosis habituales del antibiótico.

La correlación exacta entre los resultados de laboratorio y la respuesta clínica depende de varios factores que intervienen en la interacción antibiótico – germen, como son:

- La farmacocinética del antibiótico, su capacidad de unión a proteínas del plasma, y concentración en sitio de infección, la vía de administración y el mecanismo de acción según sea bacteriostática o bactericida.

- La virulencia y concentración del microorganismo, su información genética de resistencia y la que desarrolle durante el tratamiento.

- En el paciente factores como la procedencia de la infección sea nosocomial o de origen en la comunidad, el estado inmunológico, la función renal y hepática, y la toma adecuada del tratamiento.(11)

Para el tratamiento de cualquier enfermedad de origen infeccioso, la prioridad es el antibiótico y el punto de partida es la toma de una muestra para cultivo, antes de iniciar empíricamente el medicamento en espera de la identificación del patógeno específico y la tipificación de la susceptibilidad antimicrobiana. Este tratamiento antibiótico debe ser dirigido por los perfiles bacteriológicos caracterizados localmente, y al obtener los resultados del cultivo, escoger finalmente el esquema con menor espectro eficaz con el fin de erradicar la bacteria causante. (4,13)

Se requiere conocer la sensibilidad local y el perfil de resistencias de los patógenos probables, a través de estudios de identificación de los patógenos habituales en el área geográfica y clínica, para orientar el tratamiento inicial. (4,13). Es aquí donde radica la importancia de los laboratorios de microbiología clínica, quienes apoyan a los médicos clínicos a familiarizarse con perfiles de resistencia bacteriana local. (13)

A nivel mundial se publican estudios que demuestran la variabilidad de la resistencia desarrollada por la Escherichia coli, que es la bacteria más común encontrada en IVU.

En la revista European Review for Medical and Pharmacological Sciences, se publicó en 2013, un estudio realizado en Diyarbakir, Turquía, con 150 casos de urocultivos positivos de 118 niñas y 32 niños, mostrando un 75.3% de Escherichia coli, además revela porcentajes de resistencia a los antibióticos de uso rutinario como son ampicilina sulbactam 65%, amoxicilina/clavulanato (50%), cefazolina (54%). En segundo lugar 20.7% *Klebsiella*; resistente a amoxicilina/clavulanato (57%) y ampicilina sulbactam 79%, otras especies fueron Proteus 2.7% y *Pseudomonas* 1.3%. (14)

Resultados de un estudio observacional realizado en Pune, India, publicado recientemente, en enero de 2014, analizan 390 urocultivos positivos de pacientes pediátricos reportando; Escherichia coli como bacteria más común en 45.12% de los urocultivos, y los antibióticos de mayor sensibilidad fueron los aminoglucósidos y con alta resistencia ampicilina y norfloxacina. (15)

El estudio realizado en Estados Unidos por Rachel S. Edlin et al, reporta la resistencia antibiótica fue del 24% para Trimetroprim sulfametoxazol, fue baja para la nitrofurantoina menor 1%, y cefalotina del 15%. (8)

En Normandía, Francia, en un estudio multicentrico prospectivo en niños entre 11 días y 12 años con 111 pacientes, el Escherichia coli fue el germen de mayor predominio con el 78% seguido por Proteus spp. Hallaron similitud en los niveles de resistencia reportados en adultos. Encuentran que la exposición a antibióticos durante 12 meses previos, incrementa el riesgo de resistencia. (16)

En la década pasada realizan en Taiwan un estudio descriptivo tomando los resultados de urocultivos desde enero 2003 hasta octubre de 2012. 7758 urocultivos fueron positivos para Escherichia coli, siendo el germen principal causante en todas las edades, y analizan la resistencia antibiótica a la cefazolina denotando que ha incrementado desde el 2010, además encuentran un aumento paulatino de la prevalencia de aparición de betalactamasas de espectro extendido. (17)

Estas tasas de resistencia varían no solo por zonas geográficas si no también según las etapas del crecimiento y desarrollo. En el journal de enfermería pediátrica publicaron en 2014 un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Estados Unidos con datos de Kaiser Permanente Northwest (KPNW) donde comparan las tasas de susceptibilidad antibiótica para uropatógenos comunes entre diferentes grupos de edad pediátrica, encuentran Escherichia coli como el patógeno más frecuente en todos los grupos de edad seguido por el Proteus, con significancia estadística encuentran diferencias en

sensibilidad entre grupos de edad para trimetoprim sulfametoxazol en menores de 2 años 88% y 79% en edades entre 16 y 18 años, mientras la sensibilidad a ampicilina varia de 30 % en menores de 2 años a 53% en edades de 2 a 5 años. (10)

En la tabla 2 podemos realizar la comparación etiológica bacteriana referida en estudios realizados con poblaciones de diferentes países.

TABLA 2. ETIOLOGÍA INFECCIÓN URINARIA

BACTERIA	ESTADOS U (8)	DIYARBAKIR TURKIA (14)	PUNE INDIA (15)	NORMANDIA FRANCIA (16)	MAJADAHONDA ESPAÑA (7)
ESCHERICHIA COLI	79%	75.3%	45.2%	78%	80%
ENTEROCOCOS	17%		9.23%	4%	
PROTEUS	11%	1.3%		9%	9.7%
KLEBSIELLA	10%	20.7%	18.71%	2%	4.2%

La tabla 3 nos muestra las resistencias reportadas para Escherichia coli en los estudios descritos.

TABLA 3. TASAS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE ESCHERICHIA COLI

ANTIBIÓTICO	CALI Colombia (5)	NEIVA Colombia (6)	DIYARBAKIR Turkia (14)	PUNE India (15)	NORMANDIA Francia (16)	ESTADOS UNIDOS (8)
ACIDO NALIDIXICO	4,9	22%			9%	
AMOXICILINA	41,5				58%	
AMOXICILINA CLAVULANATO	36,6		50%		16%	5%
AMPICILINA	79,7	64%	84%	98%		45%
CEFUROXIME	17,9		51%			1%
CEFIXIME	6,5				5%	
CIPROFLOXACINA	3,3	9%	21%		7%	5%
NITROFURANTOINA	8,9	11%	9%	29%	0%	0%
NORFLOXACINA	8,1		17%	96%		
TRIMETROPIN SULFA	52,8	59%	58%			35%
AMIKACINA	2,4	0%	3%	24%		
AMPICILINA SULBACTAM	69,1	44%	65%			
CEFALOTINA	42,3	39%			13%	16%
CEFAZOLINA	44,7		54%			4%
CEFTRIAXONA	5,7		46%			
GENTAMICINA	9,8	10%	34%	17%	1%	4%
MEROPENEM		0%	0%			
CEFEPIME			44%	96%		

Teniendo en cuenta que las tasas de resistencias son dinámicas, aumentando y disminuyendo en respuesta a la presión ambiental ejercida por el empleo de antimicrobianos, este debe ser prudente y el control de la infección más eficaz para que se pueda reducir o invertir la tendencia a la resistencia antibiótica. (13)

La resistencia antibiótica es una problemática mundial y se convierte en una amenaza inmediata para la producción de nuevos antibióticos, puesto que implica grandes costos en el desarrollo de nuevos compuestos sumado a la incertidumbre de cuál sería su duración en el mercado dada la posibilidad de desarrollar resistencia. (18)

En IVU, las bacterias gramnegativas, principales especímenes etiológicos, se caracterizan en especial por regular o adquirir genes que codifican los mecanismos de resistencia antibiótica, pudiendo utilizar múltiples mecanismos contra una clase de antibiótico o un mecanismo que afecte a variedad de antibióticos. (19)

El ámbito hospitalario se relaciona fuertemente con la aparición de bacterias multiresistentes y es importante la vigilancia y el adecuado control del uso de antibióticoterapia, ya que es asiduo el uso de quinolonas y cefalosporinas de espectro extendido como antibióticos de primera línea. (18)

Actualmente se han definido algunos términos para referirse a la existencia de patrones de resistencia a múltiples antibióticos, lo cual se presenta en el ámbito hospitalario y es así como se define:

- *Multidrogoresistencia:* La presencia de resistencia al menos a un agente en tres o más categorías de antibióticos.

- *Extremadamente Resistente:* Resistencia al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto dos o menos.

- *Pandrogo Resistencia: C*uando es resistente a todos los antimicrobianos.(20)

Autores mencionados previamente, Edlin y Shapiro et al, analizando la base de datos de 25418 reportes de urocultivos, en Estados Unidos, publican en el suplemento de urología pediátrica del journal de urología en mayo del 2014, un artículo donde comparan los patrones de resistencia antibiótica, entre pacientes hospitalarios y ambulatorios, encuentran que las tasas de resistencia antibiótica son más altas en urocultivos de pacientes hospitalizados. (18)

Es responsabilidad médica implementar estrategias que minimicen la resistencia bacteriana, siendo básico el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos y a sí mismo de los mecanismos de resistencia bacteriana. Teniendo presente que los medicamentos antibióticos por su farmacocinética tienen en algunos casos restricciones para uso en pediatría y esto se puede relacionar con patrones de resistencia. (10)

Los antibióticos, sustancias de origen biológico, sintético o semisintético, capaces de actuar de manera selectiva sobre las bacterias forman un arsenal para el manejo de la

infección urinaria. Se debe tener presente múltiples factores para escoger el más adecuado, por lo tanto se deben conocer las moléculas que tenemos a nuestro alcance y según el perfil epidemiológico local, el compromiso clínico del paciente, sus antecedentes, su procedencia nosocomial vs comunitaria, edad, farmacocinética de la molécula de elección, escoger la terapia a seguir. Entre las moléculas disponibles están:

- Las Penicilinas: Betalactamicos inhibidores de transpeptidasa bacteriana, impidiendo la formación de la pared celular. La amoxicilina y la ampicilina son estables en medios ácidos por lo cual su administración es oral, son semisintéticas y tienen acción contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. (21) Se han asociado con inhibidores irreversibles de las gran variedad de betalactamasas intra y extracelulares, evitando que la amoxicilina y ampicilina sean inactivadas por estas enzimas bacterianas. Uno de estos inhibidores es el ácido clavulanico el cual se asocia con amoxicilina, haciéndola superior al aumentar su espectro bactericida. Su administración es oral y eliminación renal. (22) El sulbactam es otro inhibidor de betalactamasas, con pobre actividad antibiótica intrínseca y mala absorción oral, que se combina con ampicilina para administración intravenosa. La farmacocinética es similar en adultos y niños, su eliminación es renal principalmente, al parecer esta disminuida en recién nacidos. (23) Para este grupo de inhibidores de Betalactamasas las bacterias han desarrollado genes de resistencia de codificación plasmídica como TEM-1, de hiperproducción de betalactamasas y modificación de la permeabilidad de la membrana externa por IRT y OXA, también de codificación cromosómica como es Amp C para hiperproducción de betalactamasas. (24)

- Las cefalosporinas: Pertenecientes al grupo de antibióticos betalactámicos, alteran la síntesis la pared celular bacteriana a nivel de los enlaces cruzados de los peptidoglicanos, se clasifican en 4 generaciones, según características microbiológicas y estructurales. La primera generación: cefazolina, cefalexina, cefadroxilo, con cubrimiento de gérmenes grampositivos, y algunos gramnegativos no productores de BLEE como escherichia coli, klebsiella spp y proteus mirabilis, pero sin actividad contra enterococos, se excretan por vía urinaria, existen en presentación oral y parenteral y tienen vida media corta, requiriendo dosis a intervalos cortos de 6 horas. La segunda generación: cefuroxima, cefamandol con actividad sobre H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis y Neisseria gonorrhoeae, y cubren enterobacterias resistentes a cefalotina incluye cefamicinas y carbacefems como loracarbef, no tienen actividad contra pseudomonas, en este grupo están las cefamicinas como cefoxitina, cefotetan y carbacefems. Las cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, ceftibuten: son de amplio espectro y tienen elevada actividad contra enterobacterias excepto las productoras de BLEE, y la ceftazidima y cefoperazona actúan contra la pseudomona aeruginosa. Las cefalosporinas de cuarta generación: cefepime y cefepiroma, actúan sobre bacterias gramnegativas resistentes a moléculas de tercera generación y sobre cocos grampositivos. Presentan importante actividad sobre Klebsiella pneumoniae y escherichia coli productora de BLEE, especialmente el cefepime. (25) La cefuroxima es de las cefalosporinas de segunda generación la más usada en la práctica médica pues muestra mayor estabilidad contra las betalactamasas.(26)

- Los aminoglucósidos: Son un grupo de antibióticos bactericidas de gran interés por que han mostrado actividad contra bacilos gramnegativos multiresistentes. Actúan al fijarse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis de proteínas. Se distribuyen por vía vascular en todos los tejidos, con pobre paso por barreras biológicas como la hematoencefálica, alcanzan buena difusión en túbulos renales y oído interno, al igual que en tejido sinovial; de ahí su efecto adverso oto y nefrotóxico. Se excretan por filtración glomerular sin alterar su metabolismo previamente. Los anaerobios y enterococos presentan resistencia intrínseca a los aminoglucósidos por déficit en el transporte a través de la membrana bacteriana. Por esto al administrarse con un antibiótico betalactámico o glucopéptido que actúa contra la pared bacteriana, se obtiene sinergismo bactericida. Se recomiendan en una dosis diaria, y en pacientes con insuficiencia renal, después de la primera dosis, se ajusta diariamente según la depuración de creatinina. (27)

- Las quinolonas: Son antibióticos también de uso frecuente en IVU, por su espectro contra bacilos gramnegativos, son bactericidas que ingresan a la bacteria por medio de porinas, e inhiben la enzima ADN-girasa, la cual prepara el ADN para el proceso de transcripción, y con concentraciones más altas puede inhibir también la topoisomerasa II. Si se utiliza conjuntamente o posterior a sustancias que inhiben la síntesis proteica se disminuye su capacidad bactericida. Se clasifican en dos generaciones, la primera generación activa sólo frente a bacilos gramnegativos del grupo de las enterobacterias, entre ellas las no fluoradas como el ácido nalidíxico. La segunda generación son las quinolonas fluoradas, con espectro amplio, contra bacterias gram positivas y gram negativas, incluidas las pseudomonas. Ambas tienen

buena absorción por vía oral, la primera generación tiene baja unión a proteínas plasmáticas y por su excreción renal alcanzan altas concentraciones en la vía urinaria. Para los dos tipos de quinolonas se requiere ajuste de dosis en caso de alteraciones de la función renal. Las quinolonas se acumulan en cartílago articular lo cual se ha evidenciado en animales de laboratorio, y se restringe su uso en pediatría. (28) Sin embargo el acido nalidíxico ha sido utilizado ampliamente en pediatría sin observarse efectos adversos en el desarrollo musculo esquelético, y se ha considerado que los antibióticos de este grupo pueden ser más seguros en niños que en animales. Es así como las quinolonas cada vez se usan con mayor frecuencia en población infantil. (29) Se deben restringir en casos en que la bacteria muestre patrones de multiresistencia.

- Nitrofurantoína: Es un antibiótico que cambia de bacteriostático a bactericida en mayores concentraciones, inhibe varios sistemas enzimáticos en las bacterias, actúa contra coliformes como el escherichia coli, también contra Enterococcus faecalis y Staphylococcus aureus y saprophyticus. En menor proporción contra Klebsiella y Enterobacter. El Proteus inactiva la nitrofurantoína al alcalinizar la orina hidrolizando la urea. Las Pseudomonas son resistentes. Tiene buena absorción oral, pasa barreras biológicas, placentaria y hematoencefálica, se metaboliza en los tejidos, hígado y un 30 % se elimina en riñones. Está contraindicado en recién nacidos y en enfermedad renal avanzada, en niños puede generar coloración amarilla de los dientes. Con dificultad se producen resistencias a Nitrofurantoína, la escherichia coli lo hace cuando pierde la reductasa que metaboliza este compuesto. (28)

- Clotrimoxazol: es la combinación de Trimetoprima con Sulfametoxazol. Bloquean la síntesis de ácido fólico. Cuentan con máxima sinergia cuando el germen es sensible a ambos antibióticos. Son activos contra el 95% de los gérmenes susceptibles a los dos compuestos, contra el 60% de los resistentes al sulfametoxazol y contra el 45% de los resistentes al Trimetoprim. Tienen cubrimiento contra Staphylococcus, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Citrobacter, entre otros. La resistencia se produce por alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana. El trimetoprim está restringido en los primeros meses de la vida, las sulfas están contraindicadas en neonatos, prematuros. (28)

- Los carbapenems: Betalactámicos que se unen a Proteínas Fijadoras de Penicilinas conocidas como PBP, e inhiben la formación de pared celular bacteriana, provocando lisis, siendo entonces bactericidas. Su espectro es muy amplio y cuentan con elevada resistencia a muchas betalactamasas de gramnegativos y grampositivos. Cuentan con acción intrínseca elevada frente a enterobacterias tanto sensibles como resistentes. Se elimina por sistema urinario, el 71% intacto, por lo tanto se debe ajustar la dosis en insuficiencia renal. En los niños la FDA autoriza el uso de ertapenem, en general es poca la experiencia con carbapenemicos en niños. (30)

Las cefalosporinas, penicilinas y monobactámicos, tienen en su estructura un anillo betalactámico, que puede ser hidrolizado por un gran grupo de enzimas llamadas betalactamasas, entre ellas sobresalen las Betalactamasas de Espectro Extendido BLEE codificadas por procariotas a través de plásmidos: fragmentos de ADN o ARN extracromosómico, principalmente en algunas bacterias gram negativas, siendo las más

frecuentes escherichia coli y klebsiella pneumoniae. Los plásmidos son transferidos de una bacteria a otra a través de 4 mecanismos: conjugación, transformación, transducción y transposición, para propagar entre ellas los mecanismos de resistencia a antibióticos y propender por su supervivencia. La acción de las BLEE es a través de la ruptura del anillo betalactámico, proporcionando a las bacterias resistencia amplia e inactivando los antimicrobianos que contengan en su estructura este anillo. Estas enzimas se detectaron mucho antes del uso clínico de los antibióticos, pero la producción de BLEE se puede inducir durante la terapia antimicrobiana, generando mala evolución clínica y ausencia de respuesta terapéutica. Los laboratorios de microbiología pueden detectar estas bacterias productoras de BLEE sin generar costos adicionales ya que los antimicrobianos necesarios para detectarlas están en los discos de antibiogramas utilizados de rutina, y de su identificación depende la conducta médica preventiva en su propagación, evitando el uso de antibióticos betalactámicos y realizando el aislamiento oportuno de los pacientes. (31)

En los plásmidos bacterianos se han encontrado genes que codifican resistencia a otros antibióticos como los aminoglucosidos y fluoroquinolonas, cercanos a los que codifican BLEE, generando patrones de multiresistencia. (32)

En el caso de la IVU nosocomial, el escherichia coli es también en primer lugar el germen más frecuente, pero también es notoria la asociación con aparición Betalactamasas de Espectro Extendido: BLEE. (18)

Como hemos mencionado, la Escherichia coli causa infecciones de origen comunitario y nosocomial y puede o no producir BLEE, ésta puede inactivar las oximino cefalosporinas como cefepime, ceftriaxona y ceftazidime, y monobactamicos como astreonam, pero no a las cefamicinas como cefoxitin y cefotetan ni a los carbapenemicos y puede ser inhibida por inhibidores de betalactamasas como ácido clavulanico. Se pueden encontrar infecciones por Escherichia coli productora de BLEE en cualquier persona, sin embargo se han estudiado factores de riesgo asociados, encontrando entre ellos el contacto con hospitales, el uso reciente de antibióticos y la presencia de comorbilidades, además se ha considerado que puede ser flora colonizadora en portadores sanos. Recientemente se ha recalcado que la inadecuada terapia antibiótica inicial es el principal predictor de mortalidad causada por productores BLEE. (32)

En el periodo 2008 a 2011 en el norte de Israel, realizan un estudio de casos y controles, publicado por el Journal de pediatría, referente a las características clínicas y factores de riesgo asociados a IVU causada por enterobacterias productoras de BLEE adquirida en la comunidad. Encuentran un aumento significativo de incidencia anual de IVU por enterobacterias BLEE iniciando en 1,2% en 2008 a 5,8% en 2012. Encontraron que estos niños requirieron una mayor estancia hospitalaria que los niños que no presentaron IVU con éste patrón, el antecedente de IVU previa estaba presente en el 40% de ellos frente al 13 % de los no BLEE, además tenían historia de hospitalización reciente; otros factores que se encontraron asociados fueron: anormalidades en el tracto urinario, el previo uso profiláctico de cefalexina y resistencia a aminoglucósidos. Realizaron un análisis multivariado y concluyen que la profilaxis antibiótica para IVU, la

hospitalización reciente y las especies de Klebsiella fueron factores de riesgo para IVU por enterobacterias BLEE. (33)

Otro estudio en niños hospitalizados, tipo casos y controles retrospectivo, en Keelung, Taiwan, realizado para analizar las características y los factores de riesgo asociados a IVU por Escherichia coli BLEE adquirida en la comunidad, reporta un incremento de 0,59% en 2002 a 0,96% en 2006 de la prevalencia de IVU por Escherichia coli BLEE. Como potenciales factores de riesgo encontraron enfermedades neurológicas preexistentes, hospitalización reciente menor de un mes y uso de antibióticos en los 3 meses anteriores, exposición previa a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos. Además encontraron aumento de la resistencia a ciprofloxacina. (34)

En el manejo de la IVU, características específicas de ciertos antibióticos son importantes para hacer su correcto uso, y evitar mayor desarrollo de resistencias. La nitrofurantoína alcanza bajos niveles séricos por lo cual no es recomendada para el manejo de Pielonefritis Aguda. El uso de antibióticos de amplio espectro incluidas las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación, favorece la aparición de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Los carbapenémicos son los antibióticos de elección en Bacterias productoras de BLEE y de estos, el meropenem e imipenem están aprobados en pediatría; sin embargo durante esta terapia se pone en riesgo la aparición de resistencia múltiple por modificaciones en las proteínas de membrana externa bacteriana, y producción de carbapenemasas. Los aminoglucósidos responden adecuadamente contra la mayoría de bacterias productoras de BLEE, y alcanzan alta concentración renal. (35)

Pretendiendo optimizar el manejo con antibióticos betalactamicos por vía oral se ha usado la estrategia de aumentar la dosis y disminuir los intervalos de aplicación. Se ha considerado, con base en datos clínicos y matemáticos, la manipulación del tiempo de infusión del medicamento, como una oportunidad para optimizar la farmacodinamia del antibiótico, obteniendo disminución de costos y de posibles toxicidades. Se debe tener en cuenta la estabilidad del compuesto, la MIC del patógeno y la función renal para adoptar este tipo de infusiones. En población infantil se requieren más estudios para evaluar esta conducta. (36)

Pediatrics 2011, en la guía de manejo, nos dan pautas respecto al tratamiento de la IVU, con un nivel de evidencia A recomiendan considerar la vía de administración oral o parenteral como equivalentes en eficacia, indicándose ésta última en pacientes de aspecto tóxico o sin posibilidad de ingesta oral, inicialmente usar el antibiótico que se acerque más al perfil epidemiológico local de sensibilidad antibiótica, y ajustarlo al obtener el resultado del cultivo. Con una duración variable de 7 a 14 días (4).

En niños sin alteración anatómica y funcional se ha utilizado la profilaxis antimicrobiana para prevenir la recurrencia de infección urinaria, sin embargo en los últimos años se ha puesto en duda la efectividad de esta conducta, y se está considerando que en niños sanos después del primer episodio de IVU no se requiere, puesto que algunos estudios han mostrado que no disminuye significativamente las recurrencias pero si incrementa la resistencia antibiótica (37).

Gabrielle Williams y Jonathan C Craig, realizaron una revisión publicada por The Cochrane Collaboration en el 2011, comparando el uso de antibiótico profiláctico versus placebo, para prevenir la infección urinaria recurrente, y concluyen que el uso de terapia antibiótica profiláctica por largo tiempo, disminuye el riesgo de infección urinaria sintomática recurrente, sin embargo el beneficio es pobre cuando se compara con el riesgo de resistencia antibiótica (38). Sin embargo en los pacientes con RVU (Reflujo Vesico Ureteral) o disfunción vesical, se suministra profilaxis antibiótica hasta que se resuelva el factor de riesgo desencadenante de la infección, sea por su historia natural o por intervenciones quirúrgicas en de RVU grados avanzados o en casos de intolerancia o incumplimiento al tratamiento. En este momento se encuentra en la literatura gran controversia al respecto, por ahora la recomendación es tratar cada caso individualmente, y con la ayuda de las imágenes diagnosticas con las que contamos en el presente, detectar los niños con alteraciones para dar un manejo oportuno y poder evitar las secuelas de daño renal crónico, hipertensión arterial, entre otras. (37)

Popularmente se utilizan productos profilácticos de infección urinaria como es el consumo de arándano en diferentes presentaciones, sin embargo no se ha logrado demostrar con estudios que realmente se presente una disminución en la recurrencia de infección urinaria. También se ha valorado la práctica de biofeedback, para prevenir recurrencias de IVU, pero se requieren más estudios para considerar su efectividad. La circuncisión de neonatos se ha estudiado como método de prevenir IVU (39).

PROPÓSITO

Conocer el perfil de resistencia de las bacterias causantes de infección de vías urinarias y sugerir cual debería ser el manejo antibiótico empírico inicial, en los niños atendidos en urgencias del CAU 100 con este diagnóstico.

OBJETIVO GENERAL

Realizar un perfil de resistencia bacteriana a partir de los urocultivos realizados en el Complejo calle 100 a los menores de 16 años que consultan a urgencias, con diagnóstico de IVU, con el fin de adquirir información que permita generar sugerencias en el manejo antibiótico empírico inicial de la infección de vías urinarias en la población estudiada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar cuáles son las bacterias más frecuente como causa de la IVU en la población descrita.

- Establecer la resistencia antibiótica de los microorganismos encontrados.

- Caracterizar en edad y sexo los pacientes en quienes se presenta infección de vías urinarias, en la población objeto de estudio.

- Describir cuales son los antibióticos más usados como tratamiento empírico para manejo de la primera infección.

- Determinar la prevalencia de IVU por bacterias con patrón de resistencia BLEE en la población a estudio.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo de corte transversal. Se recolectaron los Urocultivos positivos del complejo calle 100 en el periodo de Julio – Diciembre de 2013, los cuales se procesan en el laboratorio clínico Bioimagen dentro del complejo. De estos resultados de urocultivos se extrajo la información necesaria para el estudio según las variables planteadas. Las variables demográficas incluidas fueron edad y sexo.

Se realizó consulta de historias clínicas en formato digital para extraer información para las variables: Primo infección, respecto al antecedente de infección urinaria previa y antibiótico empírico iniciado posterior a la toma del urocultivo.

Se construyó una base de datos en Excel 2010, la cual sería procesada en SPSS versión 19, licencia Universidad del rosario, para el análisis estadístico.

POBLACIÓN

Pacientes menores de 16 años que consultan a urgencias pediátricas en el complejo calle 100 en Bogotá, a los cuales se le haga diagnóstico de IVU, con manejo antibiótico empírico inicial, confirmado por urocultivo, en el periodo Julio a Diciembre de 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 16 años
- Diagnóstico de IVU e inicio de antibiótico empírico
- Urocultivo tomado por sondaje uretral o micción espontanea según protocolo
- Urocultivos de pacientes procedentes de la comunidad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Urocultivo con unidades formadoras de colonias (UFC) menor de 50000
- Recuentos entre 50000 y 100000 UFC recolectados por micción espontanea que no corresponda a gramnegativo o germen reconocido como uropatogeno.

FUENTE DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

Al tratarse de población pediátrica, las muestras de orina para uroanalisis y urocultivo, deben tomarse de manera que los resultados sean confiables para diagnosticar IVU, minimizando la posibilidad de contaminación, por esto en el Complejo calle 100 se protocolizo la toma de la muestra de orina así:

- En pacientes que no controlan esfínteres la muestra se toma con sonda transuretral, con técnica antiséptica.

- En los pacientes que controlan esfínteres por muestra espontanea en envase limpio, previo lavado de periné con gasas estériles, procedimiento realizado por personal de enfermería o familiar del paciente previa explicación del procedimiento.

- No se toman muestras con bolsa por su alto riesgo de contaminación y no se realiza punción supra púbica.

Todos los urocultivos tomados se procesaron en el laboratorio clínico Bioimagen dentro del Complejo Calle 100.

Se recolectaron los urocultivos positivos dentro del periodo de estudio, que cumplieran los criterios de inclusión; con el número de identificación de los pacientes, se revisaron las historias clínicas formato digital en intranet sin imprimirlas, guardando el principio de confidencialidad, obteniendo la totalidad de los datos requeridos para las variables del estudio.

VARIABLES

TABLA 4. CUADRO DE VARIABLES

No de variable	Nombre	Indicador	Código	Naturaleza	Escala
1	BACTERIA	Bacteria aislada en urocultivo		Cualitativa	Discreta
2	EDAD	Edad en años	#	Cuantitativa	Continua
3	SEXO		F=Femenino M=Masculino	Cualitativa	Nominal
4	ANTIBIOTICO	Antibiótico reportado en el urocultivo*	1=Sensible 0=Resistente	Cualitativa	Nominal
5	PRIMOINFECCION	Primera infección urinaria del paciente	1=Si 0=No	Cualitativa	Nominal
6	TRATAMIENTO EMPIRICO	Antibiótico empírico dado el día del diagnóstico de la IVU y toma del urocultivo		Cualitativa	Nominal
7	BLEES	Aislamiento en el urocultivo de germen tipo BLEES	1= SI 0= NO	Cualitativa	Nominal

CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS

Posible riesgo de sesgo de información, con la calidad del dato y con la recolección de estos. Para evitarlo se utilizó la siguiente metodología:

Se realizó la base de datos de los urocultivos recolectados mes a mes en Excel, de forma sistemática, al hacerla se cruzó con la base de datos del laboratorio clínico para detectar casos repetidos, casos faltantes o datos mal registrados y realización de las correcciones pertinentes.

Al buscar en la historia clínica el antibiótico empírico dado al paciente no siempre estaba registrado, por lo cual se realizó una búsqueda en las bases de datos de la farmacia Epsipharma dentro del complejo calle 100 para la búsqueda del antibiótico dado al paciente el día del diagnóstico de IVU.

Para registrar si la infección urinaria confirmada por urocultivo era la primera del paciente, o ya había tenido IVU antes, se buscó en los antecedentes de la historia clínica del paciente y se confirmó este dato con los registros en el laboratorio clínico de urocultivos positivos anteriores al encontrado.

Todos los casos de bacteria tipo BLEE fueron confirmados por el laboratorio clínico en la Clínica Jorge Piñeros Corpas institución de cuarto nivel de atención.

En los urocultivos los reportes de resistencias fueron a diferentes antibióticos, por lo cual en la base de datos se recolectaron todas las resistencias de todos los antibióticos reportados.

Sesgo de selección: se controla a través de los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de confusión: se controla con la caracterización de la población.

PLAN DE ANÁLISIS

Para la realización del análisis estadístico se procesara la base de datos realizada y corregida en SPSS versión 19 licencia de la Universidad del Rosario, para medición de frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza y posteriormente realización de tablas, gráficos, descripción y análisis de los datos encontrados. Dentro de este análisis se realizarán medidas de asociación entre bacterias aisladas y genero para compararlo con resultados de otros estudios desarrollados en otros países.

Debido a que la fisiopatología de la infección urinaria en la población pediátrica varía según la etapa del crecimiento y desarrollo; para el análisis se clasificarán los datos en grupos de edad para permitir la interpretación de acuerdo a la plausibilidad dada por la clínica, así:

Grupo 1: entre 0 y 1 año.
Grupo 2: entre 2 y 5 años.
Grupo 3: entre 6 y 10 años.
Grupo 4: entre 11 y 15 años.

Para realizar sugerencias de manejo prácticas al final del estudio se separan los antibióticos y sus respectivas resistencias entre antibióticos de vía oral y vía intravenosa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No se realizaron intervenciones a humanos de acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud es un estudio que se considera sin riesgo.

- Recolección de datos bajo confidencialidad.

- Revisión de historias clínicas solo para recolección de datos relacionados con el estudio.

- Autorización por parte del comité de ética del complejo calle 100.

La Ley Estatutaria 1581 del 2012, Artículo 10, para obtención de información para trabajos científicos, no se requiere autorización del titular.

El presente estudio se realiza con fines puramente científicos, respetando la confidencialidad de los datos recolectados.

Los autores del presente documento no reportamos conflictos de intereses.

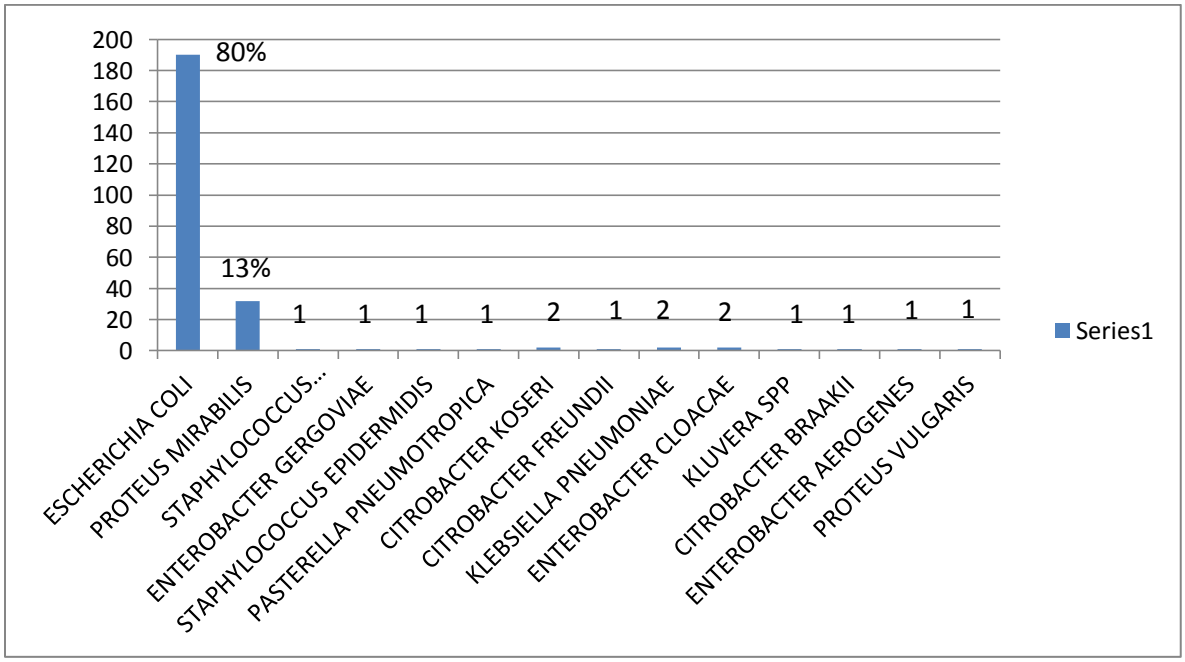
RESULTADOS

ANALISIS DESCRIPTIVO

Durante el periodo transcurrido de julio a diciembre de 2013 se recolectaron 237 urocultivos que cumplieron con los criterios de inclusión; consistentes en ser pacientes menores de 16 años procedentes del ambito ambulatorio que consultaron en el Complejo Calle 100 de Saludcoop en Bogotá, cuyo diagnostico clínico fue Infección de Vias Urinarias, que recibieron manejo inicial con antibiótico empírico; en quienes se realizó la toma de muestra para urocultivo según el protocolo institucional y donde se obtuvo crecimiento de bacterias mayor a 50.000 UFC para urocultivos tomados con sondaje transuretral y mayores de 100.000 UFC para los tomados por muestra espontanea. Se presentaron 5 casos de pacientes con más de una toma de urocultivo en el periodo del estudio; 2 pacientes con 2 urocultivos el primero como primo infección y el segundo como recurrencia, y otros 3 con 3 urocultivos todos con antecedente de infecciones urinarias anteriores al periodo de estudio.

Se encontró la siguiente información:

GRÁFICO 1. BACTERIAS ENCONTRADAS EN UROCULTIVOS DE NIÑOS CON DIAGNÓSTICO IVU (N=237)[1]



Las dos bacterias más frecuentes están en el 93% de los reportes. El 7% restante corresponden a las otras 12 especies bacterianas. Estos se excluyen del análisis porque se requiere mayor tamaño de muestra para realizar un análisis estadístico.

A continuación se detalla el análisis descriptivo de los 222 pacientes con urocultivos donde se obtuvieron las dos bacterias más comunes.

[1] Julio- Diciembre 2013 ,Complejo calle 100.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA[2]

DESCRIPCIÓN GENERAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GENERO		
FEMENINO	192	87%
MASCULINO	30	13%
PRIMOINFECCION		
SI	148	67%
NO	74	33%
GERMEN		
ESHERICHIA COLI	190	86%
PROTEUS MIRABILIS	32	14%
ANTIBIÓTICO EMPÍRICO		
ORAL	191	86%
INTRAVENOSO	31	14%

Se realizó la distribución de los casos por grupos de edad, para obtener resultados coherentes con la fisiopatología de la IVU en población pediátrica, tal como se muestra en la tabla 6.

[2] Julio – Diciembre 2013, Complejo calle 100

TABLA 6. GRUPOS DE EDAD

AÑOS	Cant	%
0 – 1	69	31%
2 – 5	88	40%
6 – 10	54	24%
11 – 15	11	5%

La prevalencia de bacterias tipo BLEE se muestra en la tabla 7:

TABLA 7. BACTERIA TIPO BLEE

BACTERIA TIPO BLEES	Cant	%
SI	5	2%
NO	217	98%

Por su importancia epidemiológica en el anexo 1 se describen las caracteristicas generales de los pacientes con bacteria con patrón de resistencia BLEE, encontradas en el estudio, teniendo en cuenta que la única especie con esta característica fué Escherichia coli.

El tamaño de muestra no permite realizar analisis de perfil de multiresistencia en estas bacterias.

Los antibióticos prescritos en el momento del diagnostico clínico de IVU son descritos en la tabla 8.

TABLA 8. ANTIBIOTICO EMPÍRICO[3]

ANTIBIÓTICO EMPÍRICO ORAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cefalexina	161	72%
Ácido nalidíxico	26	11%
Nitrofurantoina	2	1%
Amoxicilina	1	0,5%
Cefalexina/A. nalidíxico	1	0,5%
ANTIBIÓTICO EMPÍRICO PARENTAL		
Cefalotina	20	9%
Ceftriaxona	6	3%
Cefuroxima	2	1%
Amikacina	2	1%
Gentamicina	1	1%
TOTAL	222	100%

[3] Julio – Diciembre 2013, complejo calle 100.

Se reportaron resistencias de 38 antibióticos en los urocultivos, se escogieron los antibióticos que fueron evaluados en por lo menos el 50% de los urocultivos exceptuando al Acido Nalidixico y al Cefepime, revisados en el 49% de los urocultivos, dado que el tamaño muestral es significativo para el análisis, y son de gran importancia en la práctica clínica, por su frecuente prescripción y ser parte del Plan Obligatorio de Salud; quedando entonces 15 antibióticos que se exponen en la tabla 9 a continuación.

TABLA 9. RESISTENCIA ANTIBIOTICA (IN VITRO) Y VIA DE ADMINISTRACIÓN[4]

ANTIBIÓTICO ORAL	E.COLI	IC 95%		P.MIRABILLIS	IC 95%	
AMOXICILINA	50%	43%	57%	17%	12%	22%
TRIMETROPIN/SULFA	30%	24%	36%	8%	4%	12%
ACIDO NALIDIXICO	26%	20%	32%	6%	3%	9%
CIPROFLOXACINA	12%	8%	16%	4%	1%	7%
NORFLOXACINA	10%	6%	14%	0%	0%	0%
CEFUROXIMA	7%	4%	10%	8%	4%	12%
NETILMCINA	0%	0%	0%	0%	0%	0%
NITROFURANTOINA	3%	1%	5%	45%	38%	51%
ANTIBIOTICO PARENTERAL						
CEFALOTINA	37%	31%	43%	12%	8%	16%
PIPER/TAZOBACTAM	22%	17%	27%	0%	0%	0%
GENTAMICINA	8%	4%	12%	6%	3%	9%
CEFUROXIMA	7%	4%	10%	8%	4%	12%
CEFOTAXIMA	6%	3%	9%	16%	11%	21%
CEFTAZIDIMA	3%	1%	5%	7%	4%	10%
CEFEPIME	2%	0%	5%	6%	3%	9%
AMIKACINA	2%	0%	5%	0%	0%	0%
IMIPENEM	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TOBRAMICINA	9%	5%	12%	0%	0%	0%

[4] Julio – Diciembre 2013, Complejo calle 100.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la literatura, la IVU es más prevalente en género femenino; en el presente estudio esta patología se presentó en niñas en 87% de los casos, Este hallazgo es similar a lo reportado por Edlin et al., (86% en niñas) en su estudio publicado en enero del 2013, realizado con datos de 195 hospitales de Estados Unidos. (8)

Escherichia coli fue la bacteria más frecuente, seguido de Proteus mirabilis en el 13% de los casos. Nuestros resultados difieren de lo encontrado en otros estudios: Castaño et al. en Cali, reportan Klebsiella spp en el segundo lugar (16,4%) y Proteus (2.5%) (5). Así mismo Yolbas et al., en Diyarbakir Turquía encontró la Klebsiella spp en el 20,7% y en tercer lugar el proteus spp en el 2,7%. (14)

El grupo etario con mayor prevalencia de IVU fue de 2 a 5 años con el 40%, seguido de los menores de dos años con el 31%.

Se observó que al 81% de los pacientes diagnosticados clínicamente con IVU, se les inició tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de primera generación, 9% parenteral; éstas por su espectro contra grampositivos y gramnegativos uropatógenos y por alcanzar altas concentraciones renales, son usadas frecuentemente para el manejo empírico inicial de la IVU. La resistencia encontrada a cefalosporinas de primera generación en nuestro estudio fue del 37% a cefalotina; en Colombia los resultados son similares. El estudio realizado en Cali por Castaño et al., informa resistencia de los

uropatógenos a cefalotina del 42%. (5) En Neiva Cortés et al. informa resistencia del 39% a cefalotina. (6)

Chen et al. en Taiwan, en la última década observó cambio en el porcentaje de sensibilidad del Escherichia coli a la cefazolina con un descenso importante a partir del 2011, relacionado con cambio en la guía de CLSI que se implementó en 2011 donde el anillo de medición de la MIC se aumentó de 18 mm a 23 mm. Es así como reporta en 2012 susceptibilidad del 28%.(17)

En la elección de un antibiótico se debe tener presente la incidencia de resistencias bacterianas inferior al 10%, para ser de primera elección en el tratamiento empírico (40); concepto similar a lo descrito por de Lucas C et al., considerando razonable elegir un antibiótico para el cual los uropatógenos muestren resistencias menores al 20%.(7) de acuerdo a esto, los resultados del estudio motivan a considerar otras alternativas terapéuticas orientadas por el perfil epidemiológico de la zona.

Se encontró que el trimetoprim Sulfametoxazol tuvo una tasa de resistencia del 30% para Escherichia coli, compatible con las tasas del 22% al 38% europeas, reportadas por Beetz y Westenfelder en el Journal Internacional de Agentes Antimicrobianos en el 2011, quienes realizan una revisión sistemática y comparan las tasas de resistencia de E. coli en IVU en niños en 7 regiones europeas (41). Dado que este antibiótico tiene uso restringido en los primeros meses de vida, es poco frecuente su uso en los pacientes pediátricos.

Las tasas de resistencia más bajas encontradas, fueron para el grupo de los aminoglucósidos, en su mayoría disponibles para vía parenteral y pueden recomendarse para el manejo de IVU como agentes de primera línea. La netilmicina no mostró resistencias y se encuentra en presentación oral, pero no está Incluida en el POS.

La Escherichia coli tiene poca resistencia a nitrofurantoína, en nuestro estudio alcanzó sólo el 3%, y por ser ésta la bacteria productora de más del 80% de los casos de IVU podemos considerarlo antibiótico de primera línea para tratamiento de IVU en pacientes en quienes la terapia oral sea la elección.

Estos resultados son similares a los encontrados en Chile. Un estudio realizado en Santiago, por Gallegos et al., en niños con IVU, describe susceptibilidad cercana al 100% para aminoglucósidos, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación al igual que para la nitrofurantoina. (42)

Mohammad et al., realizó un estudio retrospectivo en Sari al norte de Iran, encontrando susceptibilidades similares para aminoglucósidos, carbapenemicos, cefalosporinas de tercera generación y quinolonas. (43)

En cuanto a las cefalosporinas de segunda generación especialmente la cefuroxima, muestra una tasa de resistencia inferior al 10%, lo que la convierte en elección para manejo oral de la IVU, sin embargo este medicamento se encuentra en el POS colombiano sólo para manejo de neumonía, limitando su prescripción.

Las quinolonas de segunda generación como ciprofloxacina y norfloxacina mostraron bajas tasas de resistencia, menores al 12%, pero por su capacidad de inducir resistencia no son recomendables como antibióticos de primera línea, además su uso en niños está avalado por la APP sólo en casos de bacterias gramnegativas multirresistentes (41). El ácido nalidíxico en nuestro estudio mostró una tasa de resistencia del 26% coincidiendo con lo encontrado por Mohammad et al, quien describe una sensibilidad del 74,3% de los uropatógenos al ácido nalidíxico. (43)

Para el grupo de carbapenémicos representados por imipenem no se encontró resistencia, estos antibióticos al igual que las Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, que obtuvieron también bajas tasas de resistencia, deben reservarse para los casos de E.coli con patrón de resistencia BLEE.

El Proteus mirabilis en general, mostró baja resistencia a todos los antibióticos evaluado, exceptuando la amoxicilina que tuvo resistencia del 17 % y la nitrofurantoína del 45% para la cual tiene resistencia intrínseca. (28)

Encontramos 2% de IVU por Escherichia coli con patrón de resistencia BLEE. Estos pacientes proceden de ámbito ambulatorio, sin embargo con los datos recolectados se observó que los 5 casos tenían antecedente de infección urinaria previa, lo cual podría considerarse un factor de riesgo para este tipo de patrón de resistencia, por la posibilidad de haber recibido antibióticos previamente y de presentar alteraciones anatómicas predisponentes. Este hallazgo es de gran importancia ya que las cepas de Escherichia coli con patrón BLEE se establecen como emergentes en población pediátrica adquirida en la comunidad. (42) En Colombia no se encontraron estudios de prevalencia de escherichia coli BLEE de origen comunitario en niños. Fan N – C, et al en su estudio de casos y controles publica en 2013, prevalencia de IVU en niños por E. coli BLEE de origen en la comunidad en 2006 de 0,96%. (34) Chen P - C, et al., en su estudio publicado en 2013, describe un incremento en la tasa de IVU por escherichia coli BLEE del 2 al 11 % ($p < 0,01$) en el periodo de 2003 a 2012 en la región pacífica de Asia. (17)

Nuestro estudio se limitó a definir el perfil de resistencia antibiótica de los pacientes ingresados al servicio de urgencias del CAU 100 sin tener en cuenta las clasificaciones clínicas del diagnóstico ni los antecedentes personales como factores de riesgo de IVU. Por lo tanto no podemos realizar recomendaciones específicas para grupos especiales de pacientes, este estudio se convierte entonces en una invitación a realizar otros estudios en nuestra región con mayor tamaño muestral para generar información que

permita dar recomendaciones de manejo en pacientes con características especiales y además conocer la prevalencia regional de bacterias BLEE de origen comunitario y los perfiles bacteriológicos de multiresistencia y así optimizar el uso de los antibióticos, e impactar en morbimortalidad causada por IVU en la población pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz J, Lozano JM, Figueroa JL, Morales Y. Guías de Pediatría Práctica Basada en la Evidencia. Editorial Médica Panamericana. Manejo de la infección urinaria en niños entre dos meses y cinco años. 2 Edición. Bogotá 2009. p. 311- 326
2. Lagomarsino E. Infección del Tracto Urinario. http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/ituped.html
3. Lopez C, Gomez JF. Tratamiento de la infección Urinaria en Pediatría. Revista de Posgrado de la V Ia Cátedra de Medicina - N° 123 – Enero 2003, disponible en http://med.unne.edu.ar/revista/revista123/inf_uri_ped.htm
4. American Academy Of Pediatrics. Clinical Practice Guideline 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 Disponible en http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds. 2011-1330
5. De Castaño I, González C, Buitrago ZY, De Rovetto C. Etiología Y Sensibilidad Bacteriana En Infección Urinaria En Niños. Colombia Médica Vol. 38 Nº 2, 2007
6. Cortés A, Rivera C, Montalegre A, Puentes N, Bayona MA, Resistencia antibiótica de los gérmenes productores de infección urinaria en el servicio de pediatría del HUHMP, Revista Facultad de Salud - RFS Julio-Diciembre (2011) 3-1: 17-21 ISSN 2145-1362

7. de Lucas C, Alvargonzalez J, Angulo AM. García A, Pérez P, Cilleruelo PJ, et al, Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico, Anales de Pediatria, An Pediatr (Barc). 2012;76(4):224---228
8. Edlin R, Shapiro D, Hersh A, Copp H. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections, Pediatric Urology The Journal Of Urology. July 2013 Vol. 190, 222-227.
9. Romero R, Microbiología Y Parasitología Humana Bases Etiológicas De Las Enfermedades Infecciosas Y Parasitarias. 3ra Edición Editorial Médica Panamericana. 2007. p. 751 – 772, 803 – 810.
10. McGregor J, Quach Y, Bearden D, Smith D, Sharp S, Guzman J. Variation in Antibiotic Susceptibility of Uropathogens by Age Among Ambulatory Pediatric Patients. Journal of Pediatric Nursing. 2014. 29, 152–157.
11. Palavecino E, Interpretación de los Estudios de Susceptibilidad Antimicrobiana. Boletín Escuela De Medicina. Pontificia Universidad Católica De Chile.1997. Vol. 26 p. 156-160
12. European society of clinical microbiology and infectious diseases, Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Eucast Definitive Document E. Def 1. 2 Mayo 2000
13. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas. McGraw-Hill Companies. Harrison Principios de Medicina Interna. 18a edición. New York: 2012. p.857-870.
14. Yolbas I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur MH, Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal change. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013; 17: 971-976.

15. Purushottam D, Shivajirao D, Shivajirao D, Avinash V, Bhimrao A, Jotiba A, et al, Study of A etiology and Anti-biogram of Uropathogens in Children -A Retrospective Analysis. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Jan, Vol-8 (1). 20-22.

16. Garraffo A, Marguet C, Checoury A, Boyer S, Gardratd A, Houivet E, Caron F. Urinary tract infections in hospital pediatrics: Many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones. Medicina y Enfermedades Infecciosas. 44. 2014. 63–68.

17. Chen Ch, Chang L, Lu Ch, Shao L, Tsai I, Tsau Y, et al. Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2013 xx, 1 – 6

18. Edlin R, Shapiro D, Hersh A, Copp H. A Comparison of Inpatient Versus Outpatient Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infection, The Journal of Urology. Pediatric Urology Supplement. May 2014 Volume 191, Issue 5.

19. Peleg A, Hooper D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. The New England Journal of Medicine. 2010. 362: 1804-13.

20. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection CMI, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011.

21. Mendoza N. Penicilina. Actualidades Farmacológicas. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM. 2007.

22. Todd P, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1990. Vol 39. p. 264-307.

23. Oliver A, Perez M, Martinez M, Baquero F, de Rafael L, Cantón R. Ampicillin-Sulbactam and Amoxicillin-Clavulanate Susceptibility Testing of *Escherichia coli* Isolates with Different β-Lactam Resistance Phenotypes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Vol 43 (4). p. 862 – 867.

24. Nahata M, Vashi V, Swanson R, Messig M, Chung M. Pharmacokinetics of Ampicillin and Sulbactam in Pediatric Patients. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 1999. p. 1225–1229.

25. Mela S, Zemelan C, Bello H, Dominguez M, Gonzalez G, Zemelman R, Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. Revista Chilena de Infectología. 2001 Vol 18. (1) p. 7-19.

26. Zamora R, Areuregateiro A, Gundian J, Manresa R, Sanchez J, Morales R. Cefalosporinas. Acta Médica. 1998. Vol 8. p. 40 – 47.

27. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J, Aminoglucósidos y polimixinas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2009; Vol 27(3) p.178–188.

28. Azanza J, Sádaba B, Mediavilla A. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. En: Masson, S.A. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona: EDIM; 1998. p. 1144 – 1157.

29. Grady R, Safety Profile of Quinolone Antibiotics in the Pediatric Population. The Pediatric Infectious Disease Journal. Vol. 22 No. 12. 2003 p. 1128 – 1132.

30. Fresnadillo M, Garcia M, Garcia E, Garcia J. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010. Vol 28 Suplemento 2. p. 53-64.

31. Alves M, Santos E, Carvalho G. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): um Importante Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico, NewsLab Edicion 63. 2004. p 152 – 174.

32. Oteo J, Perez M, Campos J. Extended-spectrum b-lactamase producing Escherichia coli: changing epidemiology and clinical impact. Nosocomial and healthcare-related infections. Current Opinion in Infectious Diseases 2010, p. 320–326.

33. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study, The Journal of pediatrics. 2013. p. 1 -5.

34. Fan N, Chen H, Chen Ch, Ou L, Lin T, Tsai M, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum b-lactamase-producing Escherichia coli in children, Journal de Microbiologia, Inmunologia e Infeccion. 2013. XX, p. 1-7.

35. Lanuay E, Bigen E, Cohen R, Therapeutics strategies for the management of urinary tract infection in children. Archivos de Pediatría Elseiver. 2012. p. 109 – 116.

36. Crandon J, Nicolau D. Pharmacodynamic Approaches to optimizing Beta-Lactam Therapy, Critical Care Clinic. 2011. Volume p. 27 77-93.

37. Kari J, Tullus K. Clinical Review Controversy in Urinary Tract Infection Management in Children: A Review of New Data and Subsequent Changes in Guidelines, Journal of Tropical Pediatrics, June 28, 2013.

38. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children (Review), The Cochrane Library 2011, Issue 3 http://www.thecochranelibrary.com

39. Elijah P. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm, Volume 25 Number 1 February 2013 www. co-pediatrics.com

40. Estudio prospectivo “EXPERT” sobre el uso racional de la antibioticoterapia en el tratamiento de las infecciones Urinarias bajas. España. 2010. http://www.zambon.es/servicios/infeccion-urinaria/areasterapeuticas/03mujer/estudio/index.htm

41. Beetz R, Westenfelder Martin. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children, International Journal of Antimicrobial Agents, 2011. Vol 385. p. 42 – 50

42. Gallegos J, Márquez S, Morales K, Peña A. Perfil etiológico y susceptibilidad antimicrobiana del primer episodio de Infección urinaria febril, Revista Chilena de Infectologia, 2013 Vol 30. p. 474 – 479.

43. Mohammad H, Mohammed J, Nemate I, Saffar H, Khalilian A, Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated durin years 2006-2009: Impact on the empirical management. IBJU Antibiotic Resistance en children. 2012. Vol. 38 p. 25 – 32.

ANEXO 1. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON REPORTE DE UROCULTIVO CON ESCHERICHIA COLI PATRON DE RESISTENCIA BLEE

GENERO	EDAD EN AÑOS	PRIMOINFECCIÓN
FEMENINO	4	NO
FEMENINO	3	NO
FEMENINO	1	NO
FEMENINO	5	NO
FEMENINO	6	NO

ANEXO 2. ANTIBIOTICOS EVALUADOS EN LOS UROCULTIVOS DEL ESTUDIO

ANTIBIOTICO EVALUADO	F	%
ACIDO NALIDIXICO	110	50
AMIKACINA	190	86
AMOXICILINA	150	68
AMOXICILINA/CLAVULANATO	27	12
AMPICILINA	29	13
AMPICILINA/SULBACTAM	42	19
AZTREOMAN	2	1
CEFALOTINA	179	81
CEFEPIME	109	49
CEFOPERAZONA	1	0
CEFOXITINA	20	9
CEFOTAXIMA	201	91
CEFTAZIDIMA	189	85
CEFTRIAXONA	43	19
CEFUROXIMA	179	81
CIPROFLOXACINA	191	86
CLINDAMICINA	1	0
DORIPEMEN	10	5
ERITROMICINA	30	14
ERTAPENEM	42	19
GENTAMICINA	216	97
IMIPENEM	179	81
LEVOFLOXACINA	26	12
MEROPENEM	97	44
MINOCICLINA	29	13
MOXIFLOXACINA	30	14
NETILMICINA	151	68
NITROFURANTOINA	140	63
NORFLOXACINA	137	62
OXACILINA	29	13
PENICILINA	24	11
PIPER/TAZOBACTAM	128	58
QUINOPRISTINA	2	1
TEICOPLANINA	2	1
TETRACICLINA	1	0
TIGECYCLINA	11	5
TOBRAMICINA	161	73
TRIMETROPIN/SULFA	179	81

ANEXO 3. AUTORIZACION DE IPS SALUDCOOP

CORPORACION IPS SALUDCOOP CUNDINAMARCA
COMPLEJO CALLE 100
COMITÉ DE ETICA

Bogotá, 20 de enero de 2014

DR. DIEGO D. LEYTON TRIANA
DRA. ALEJANDRA S. MARIN CASTRO
La ciudad

ASUNTO: Autorización del comité de ética médica de complejo médico calle 100 para proyecto de investigación.

Cordial saludo,

Nos dirigimos a ustedes para informar que se autoriza la realización y recolección de datos de las historias clínicas para el proyecto de investigación sobre **RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIÓN URINARIA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD, EN NIÑOS SEGÚN UROCULTIVOS EN EL PERIODO ENTRE JULIO A DICIEMBRE DE 2013,** por parte del comité de ética médica del complejo médico calle 100 que hace parte de la corporación IPS saludcoop.

Proyecto aprobado sin restricciones: se clasifica como una investigación sin riesgo.
Aprobación por el comité de ética médica del complejo médico calle 100. Corporación IPS saludcoop.

Acta de evaluación consignada No 62 y Acta de aprobación consignada No 63.

Título del protocolo: Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en comunidad, en niños según urocultivos en el periodo entre julio a diciembre de 2013

Por ser un trabajo de un miembro institucional se emite emitió un comunicado especificando del tipo de revisión al cual fue sometido el protocolo y la documentación requerida.

PARTICIPANTES:

RODRIGO CAMELO
COORDINADOR MEDICO

SANDRA JURADO
MÉDICO GENERAL

SANDRA MARMOLEJO
COORDINADORA ADMINISTRATIVA

ANDRES NOGUERA
COORDINADOR ENFERMERIA