

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA POR
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS BLEE POSITIVAS EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
CLINICA INFANTIL COLSUBSIDIO
CENTRO DE INVESTIGACIONES COLSUBSIDIO
Bogotá, Octubre de 2016

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA POR
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS BLEE POSITIVAS EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Dra. Elida Mercado Santis

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Investigador Principal

Dra. Aura Yolanda Coy Mayorga

Asesor Temático

Dr. Andrés Felipe Galindo Ángel

Asesor Metodológico

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

CLINICA INFANTIL COLSUBSIDIO

CENTRO DE INVESTIGACIONES COLSUBSIDIO

Bogotá, Octubre de 2016

Autores

Dra. Elida Mercado Santis

Médico Universidad Colegio Mayor del Rosario

Estudiante especialización de Pediatría Universidad del Rosario

Investigador Principal

email: elimercado@gmail.com

Grupo de investigación

Dra. Aura Yolanda Coy Mayorga

Pediatra, Clínica infantil Colsubsidio
Asesor Temático

Dra. Yasmín Rodríguez

Infectologa pediatra

Dra. Claudia Quijano

Pediatra, Clínica infantil Colsubsidio

Dr. Andrés Felipe Galindo Ángel

Pediatra Epidemiólogo

Asesor Metodológico

Instituciones participantes

Clínica Infantil Colsubsidio

Centro de Investigación en Salud de Colsubsidio

Colegio Mayor Universidad del Rosario

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

A Dios, por permitirme llegar a este punto.

*A mi familia, en especial a mi madre por su apoyo incondicional en cada uno de mis
proyectos y por su motivación permanente para seguir
adelante en cada meta que me propongo.*

*A mi compañero de vida, quien durante este proceso fue un gran apoyo emocional,
a quien agradezco su comprensión y paciencia.*

A mis compañeros de residencia con quienes nos apoyamos mutuamente.

Agradecimientos

Agradezco a mis asesores temáticos y metodológicos por su dedicación, por la orientación, el seguimiento, la supervisión continua y motivación a lo largo de estos años. A los pacientes y sus familiares por su total disposición, a todo el personal de la Clínica Infantil de Colsubsidio y a la Universidad del Rosario por promover la investigación y generar espacios para promover el conocimiento.

Tabla de Contenido

	pág.
1. Introducción	13
1.1 Planteamiento del problema	13
1.2 Pregunta de investigación	15
1.3 Justificación	15
2. Marco teórico	16
2.1 Epidemiología	16
2.2 Definición y clasificación	17
2.3 Factores de riesgo	19
2.4 Factores de riesgo relacionados con la ITU por enterobacterias productoras de BLEE	20
2.5 Etiología y fisiopatología	22
2.6 Betalactamasas de espectro extendido	24
2.7 Manifestaciones clínicas	25
2.8 Diagnóstico	26
2.9 Tratamiento	28
2.10 Estado del arte	29
3. Objetivos	33
3.1 Objetivo General	33
3.2 Objetivos específicos	33
4. Diseño Metodológico	34
4.1 Tipo de estudio	34
4.2 Hipótesis	34
4.3 Población y muestreo	34
4.4 Criterios de elegibilidad	36
4.5 Cuadro de operacionalización de variables	36
4.6 Recolección de la información	41
4.7 Control de sesgos	42
4.8 Análisis estadístico	43

5.	Consideraciones éticas	44
6.	Aspectos administrativos	45
6.1	Cronograma	45
6.2	Presupuesto	46
6.3	Organigrama	48
7.	Resultados	49
8.	Discusión	60
9.	Conclusiones y recomendaciones	65
10.	Bibliografía	66
11.	Anexos	70

Lista de tablas

	pág.
Tabla 1 Clasificación de las infecciones del tracto urinario	17
Tabla 2 Anomalías anatómicas y funcionales asociados con un mayor riesgo de infección del tracto urinario	20
Tabla 3 Síntomas y signos presentes en niños con infección del tracto urinario	25
Tabla 4 Criterios para diagnóstico de infección de tracto urinario en niños	27
Tabla 5 Cuadro de operacionalización de variables	36
Tabla 6 Caracterización sociodemográfica de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	49
Tabla 7 Distribución de los microorganismos causales en la Clínica Infantil Colsubsidio	52
Tabla 8 Frecuencia de los síntomas asociados en pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	53
Tabla 9 Relación de paraclínicos de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	54
Tabla 10 Relación de antibiograma en ambos grupos de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	55
Tabla 11 Análisis bivariado características clínicas y demográficas de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	57
Tabla 12 Síntomas asociados como factores de riesgo en pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio	58

Lista de figuras

	pág
Figura 1 Fisiopatología de la infección de vías urinarias	24
Figura 2 Flujoograma proceso de selección de pacientes	42

Lista de siglas

AAP	Academia Americana de Pediatría
AC	Adquirida en la comunidad
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CIM	Concentración inhibitoria mínima
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FR	Factor de riesgo
IC	Índice de confiabilidad
ml	Mililitros
ITU	Infección del tracto urinario
OR	Odds ratio
RVU	Reflujo vesicoureteral
TMP – SMZ	Trimetoprim sulfametoxazol
UCIP	Unidad de cuidado intensivo pediátrico
UFC	Unidades formadoras de colonias

Introducción: Las infección del tracto urinario (ITU) causada por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en niños ha venido en aumento en los últimos años. Se pretendió identificar los factores asociados para su presentación, en una muestra de pacientes en la Clínica Infantil Colsubsidio.

Metodología: Estudio de casos y controles, tomando como casos niños con ITU de origen comunitario causado por bacterias BLEE positivas, pareado con niños con ITU causada por otras bacterias; se tuvo en cuenta una relación de 1:3. La muestra estadística se calculó con Epidat®. El análisis bivariado se hizo mediante pruebas de chi cuadrado, toda p por debajo de 0.05 se consideró significativo.

Resultados: Se incluyeron un total de 68 niños, 17 casos y 51 controles. Las características de edad, género y escolaridad mostraron una distribución homogénea. El agente causal más frecuente en ambos grupos fue *Escherichia coli*. Los factores descritos en la literatura como antecedente de ITU previa (P=0.64), hospitalización reciente (P=0.97), uso de antibiótico los últimos 2 meses (P=0.84), profilaxis antibiótica (P=0.33) y procedimientos en el tracto urinario (p=0.96) no mostraron asociaciones significativas.

Discusión: Se requieren estudios con muestras más amplias para poder identificar si los factores descritos están relacionados con ITU por bacterias BLEE positivas en nuestra población.

Palabras clave: Beta-lactamasas, resistencia betalactámica, infecciones urinarias, infecciones comunitarias adquiridas, factores de riesgo, niños.

Background: Urinary tract infection caused by Gram-negative bacteria producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) is very uncommon in children, however has been increasing in recent years. This study aimed to identify the associated factors for its presentation, in a sample of patients at the Clínica Infantil Colsubsidio.

Methodology: A case-control study was conducted, considering as cases: children with urinary tract infection originated in the community caused by Gram negative ESBL-positive bacteria, paired with children with urinary tract infection caused by other bacteria. A ratio of 1: 3 was taken into account. The statistical sample was calculated with Epidat®. The bivariate analysis was done using chi-square tests, all p below 0.05 was considered significant.

Results: A total of 68 children were included, 17 cases and 51 controls. The characteristics of age, gender and schooling showed a homogeneous distribution. The most frequent causative agent was *Escherichia coli*. Factors described in the literature as a history of previous UTI (P = 0.64), recent hospitalization (P = 0.97), antibiotic use in the last 2 months (P = 0.84), antibiotic prophylaxis (P = 0.33) and urinary tract procedures P = 0.96) did not show significant differences.

Discussion: Larger sample studies are needed to identify whether the factors described are related to UTI by BLEE positive bacteria in our population.

Keywords: Beta-Lactamases, beta-Lactam Resistance, urinary tract infection, community-Acquired Infections, risk Factors, Child

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia y una importante causa de daño renal a largo plazo especialmente en aquellos niños con episodios recurrentes y con alteraciones anatómicas ó funcionales del riñón y las vías urinarias, de ahí la gran importancia de un diagnóstico oportuno y el inicio rápido y adecuado del tratamiento para lograr prevenir las secuelas y la morbilidad asociada. Durante los primeros 8 años de vida entre un 7-8% de las niñas y el 2% de los niños habrá presentado un episodio de ITU y el 30-50% de estos niños tendrá al menos una recurrencia (1,2). Se estima que aproximadamente 0,5% de todos los niños menores de 18 años reciben atención en el servicio de urgencias y se realizan alrededor de 1,5 millones de visitas ambulatorias anualmente por ITU en los Estados Unidos, con un incremento constante en los costos asociados con la atención de esta patología (2,3)

En los últimos años se ha observado un incremento en la resistencia antibiótica en los principales agentes etiológicos de las ITU en particular en las especies de *E. coli* y *Klebsiella* mediada por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de algunos antimicrobianos que hoy día se siguen considerando de primera línea para el manejo de las ITU (4–6). Es alarmante que este tipo de resistencia, que antes se limitaba a infecciones de tipo intrahospitalario, ha comenzado a emerger en la comunidad evidenciándose un aumento en la incidencia de ITU adquirida en comunidad, lo que ha generado una preocupación creciente por las implicaciones que esto conlleva (5–9).

En un estudio realizado en Grecia con 473 pacientes se encontró que un 5,73% de las enterobacterias aisladas fueron fenotípicamente resistentes siendo la *E. coli* el principal germen (4). Resultados similares se encontraron en estudios realizados en Israel, en donde reportaron en el 2014 un aumento de la incidencia de ITU por betalactamasas de espectro extendido adquirida en la comunidad (BLEE- AC) de 2,8% a 3,8% durante el periodo de

estudio siendo los patógenos causales *E. coli* (76%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (15%), *Enterobacter* (5%), *Proteus mirabilis* y *Citrobacter koseri* (5). Los datos en Colombia son aún más limitados, sin embargo, un estudio publicado en 2012 realizado en Medellín con 106 pacientes registró el aislamiento de dos enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*) que expresaron patrón de resistencia BLEE (10), y en Bogotá en el 2013 un estudio realizado en la Clínica Infantil Colsubsidio reportó 4 (1,3%) aislamientos de *E. coli* productora de BLEE (11).

Dentro de los factores asociados que incrementan el riesgo de presentar ITU por este tipo de gérmenes en la literatura mundial se mencionan las infecciones urinarias a repetición, el antecedente de una enfermedad subyacente en particular las patologías neurológicas, la hospitalización reciente, el uso previo de antibióticos como profilaxis para ITU o por otras indicaciones y las anomalías del tracto urinario; sin embargo, en nuestro país no contamos con datos completos que permitan identificar y evaluar la relación con estos factores de riesgo en nuestra población.

La resistencia de microorganismos productores de BLEE a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, agentes antimicrobianos que hoy siguen siendo de primera elección para el tratamiento de infección urinaria (4–6), ocasiona retraso en el inicio de la terapia adecuada mientras se espera los resultados del antibiograma, lo que puede predisponer a daño renal permanente, mayor morbilidad asociada, larga estancia hospitalaria, aumento considerable de los costos del tratamiento y dificultad en la selección de antibióticos profilácticos (7), esto sumado al impacto epidemiológico por resistencia cruzada con otros antibióticos (quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol) ya que agrega un perfil de multirresistencia. Adicionalmente el fracaso del tratamiento y la mortalidad asociada a *E. coli* o *Klebsiella* productores de BLEE, son cada vez más reportados en la literatura en los pacientes tratados con cefalosporinas (8). Es por esto que es necesario identificar si los factores de riesgo predisponentes descritos en la literatura se encuentran presentes en nuestra población, con el fin de realizar intervenciones que permitan disminuir las complicaciones asociadas y a futuro modificar guías de manejo generando así mejoras en el tratamiento y garantizando una antibioticoterapia empírica adecuada previo al reporte del antibiograma, disminuir la estancia hospitalaria y los costos asociados.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores asociados a infecciones del tracto urinario por gérmenes Gram negativos con tipo de resistencia BLEE de origen comunitario en la población pediátrica de la Clínica Infantil Colsubsidio?

1.3 Justificación

La infección de vías urinarias es una patología frecuente en el mundo y en nuestra población, dado el cambio en los patrones de susceptibilidad a antimicrobianos y el incremento documentado de forma generalizada de cepas productoras de betalactamasas en la comunidad, se hace necesario correlacionar los factores de riesgo documentados a nivel mundial que tienen asociación con este tipo de microorganismos, evaluar cuáles están presentes en nuestra población objeto, si está justificado un cambio de la terapia empírica y finalmente cuáles son susceptibles de intervención y modificación. De igual manera proporcionará herramientas para crear protocolos diagnósticos que permitan reconocer los pacientes con alta sospecha de infecciones resistentes y modificar guías de tratamiento según el patrón de sensibilidad de la institución y así contribuir a disminuir las complicaciones, morbilidad, los altos costos asociados con el retraso en el inicio de una terapia antimicrobiana óptima y las implicaciones que esto genera en los pacientes con mecanismo de resistencia BLEE positivo.

Por esta razón surge la iniciativa de identificar los factores asociados a ITU adquirida en la comunidad por bacterias Gram negativas productoras de BLEE en niños. Se propone un estudio de casos y controles de los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de ITU en la Clínica Infantil Colsubsidio que ingresaron a la institución en el periodo de agosto de 2014 y febrero de 2015.

2. Marco Teórico

2.1 Epidemiología

La infección de tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia. Aproximadamente una de cada 10 niñas y uno de cada 30 niños tendrá una ITU antes de los 16 años y entre el 30 al 50% de estos niños tendrá al menos una recurrencia, con una mayor probabilidad de presentar episodios a repetición entre las mujeres (1,2). La prevalencia de infección urinaria en los niños pequeños oscila entre el 3 al 5%, siendo en la primera infancia y particularmente en los primeros tres meses de vida el riesgo de ITU mayor en el género masculino. Después del primer año de edad, la prevalencia de ITU en hombres disminuye a aproximadamente un 2%, mientras que en las niñas se aumenta a un 8% (1-3,12). La prevalencia de cicatrices renales después de un episodio de ITU varía entre el 15 al 60% de los niños afectados y se ha visto se encuentran asociadas con secuelas a largo plazo como la hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica (2).

Las enterobacterias son los principales agentes etiológicos de las ITU, siendo la *Escherichia coli* el germen más frecuente, responsable del 70 – 90% de las infecciones adquiridas en la comunidad (13,14). Otros patógenos involucrados menos frecuentes son *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y estafilococos coagulasa negativos (12–14).

Hay información que señala que en los últimos años se ha dado un incremento en la resistencia a los antimicrobianos por parte de las enterobacterias en particular por especies de *E. coli* y *Klebsiella* a través de la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (4–6). Actualmente se estima una prevalencia de ITU por bacterias productoras de BLEE que oscila entre el 1 al 14% con un constante incremento (5,6,15). El aislamiento de gérmenes productores de BLEE se produce generalmente en infecciones de tipo nosocomial; sin embargo, estos microorganismos han comenzado a emerger en la comunidad observándose un constante incremento en la incidencia en la ITU por este tipo de gérmenes. Un estudio realizado por *Bitsori* y colaboradores en Grecia encontró que un

5,73% de las enterobacterias aisladas fueron fenotípicamente resistentes siendo la *E. coli* el principal germen, seguido por *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *citrobacter spp* (4). Publicaciones realizadas en Israel muestran resultados similares; un estudio publicado en 2013 encontró una incidencia anual de ITU BLEE - AC de 1,2% a 5,8% con una tendencia al aumento, siendo *E. coli* el principal germen con una proporción significativamente mayor de *Klebsiella spp* (en su mayoría *Klebsiella pneumoniae*) en el grupo de pacientes con ITU por BLEE (9), en el estudio publicado en 2014 se encontró un aumento de la incidencia de ITU-AC de 2,8% a 3,8% durante el periodo de estudio siendo los patógenos causales *E. coli* (76%), *K. pneumoniae* (15%), *Enterobacter* (5%), *P. mirabilis* y *Citrobacter koseri* (5).

En Colombia son pocos los datos que se tienen sobre ITU-AC por gérmenes productores de BLEE. En 2012 se publicó un estudio realizado en la Clínica Universitaria Bolivariana en Medellín que buscaba describir la presentación clínica, los patrones de resistencia bacterianos y los factores de riesgo para ITU por bacterias resistentes en pacientes pediátricos hospitalizados con ITU-AC en el que reportaron dos aislamientos de enterobacterias (*E. coli* y *K. pneumoniae*) que expresaron patrón de resistencia BLEE (10). En un estudio realizado en la Clínica Infantil Colsubsidio en 2013 encontraron que del total de los aislamientos 1,3% correspondía a *E. coli* productora de BLEE siendo la incidencia más baja comparada con las estadísticas a nivel mundial (11).

2.2 Definición y clasificación

La infección urinaria se define como la invasión, colonización y proliferación bacteriana en el tracto urinario, que puede comprometer desde la vejiga hasta el parénquima renal (16). Los cuatro sistemas de clasificación de la infección, ampliamente utilizados dependen del sitio de la infección, el número de episodios, los síntomas y los factores de complicación asociados (17,18). (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las infecciones del tracto urinario

Parámetro	Subgrupo	Definición
Localización	Cistitis	• La cistitis es una infección de la vejiga o del tracto urinario inferior. • La pielonefritis es una infección del riñón o del tracto urinario superior.
	Pielonefritis	
Historia	Primera infección	La infección recurrente son ITU sintomáticas que siguen a la resolución de un episodio de infección urinaria previa y puede ser el resultado de: • Bacteriuria sin resolver: Eliminación incompleta de bacterias (tratamiento inadecuado, resistencia a los antibióticos). • Reinfección: Se produce una nueva infección por un uropatógeno diferente o por una misma bacteria aislada previamente después del tratamiento con un cultivo posterior negativo.
	Recurrente	
Síntomas	Sintomática	• La bacteriuria asintomática indica la atenuación de uropatógenos por el huésped o la colonización de la vejiga por bacterias (no virulentas) que son incapaces de activar una respuesta sintomática (sin síntomas o leucocituria) • La infección del tracto urinario sintomática puede presentarse con diferentes síntomas incluyendo disuria, mal olor de la orina, incontinencia urinaria, urgencia urinaria, hematuria, escalofríos, dolor abdominal o vómitos.
	Asintomática	
Factores de	Complicada	• La ITU no complicada es una infección en

complicación	No complicada	un paciente con un tracto urinario superior e inferior morfológica y funcionalmente normal, con función renal normal, y un sistema inmune competente. • La ITU complicada se produce en los recién nacidos, en la mayoría de los pacientes con evidencia clínica de pielonefritis y en niños con obstrucciones o problemas del tracto urinario superior o inferior mecánicas o funcionales.
--------------	---------------	--

Fuente: Traducido de Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD, Becknell B, Schober M, y colaboradores. The diagnosis , evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. Expert Rev. 2015;7210(August):81–90.

2.3 Factores de riesgo

Son varios los factores generales que se han descrito asociados a ITU dentro de los que se incluyen la raza, el sexo, la edad, circuncisión en los varones, alteraciones anatómicas y funcionales del tracto urinario, estreñimiento, inmunosupresión y antecedente de ITU (12,14,19,20).

La edad y el sexo constituyen uno de los principales factores de riesgo (FR). En los primeros meses de vida particularmente antes de los tres meses, la incidencia de ITU es mayor en los niños y a partir del primer año la proporción se invierte siendo más frecuente en las niñas, con una mayor probabilidad de recurrencias de ITU entre el género femenino (12,14). Los hombres no circuncidados tienen una tasa mayor de ITU especialmente en la primera infancia, se ha reportado un riesgo 10 a 20 veces mayor en estos pacientes (20).

Los niños con alteraciones obstructivas del tracto urinario tienen un mayor riesgo de desarrollar ITU. Dentro de las alteraciones anatómicas o neurológicas que se pueden

asociar se incluyen las valvas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral (RVU), vejiga neurogénica, síndrome de evacuación disfuncional entre otras. Se ha descrito que las anomalías obstructivas de las vías urinarias pueden estar presentes en un 2% de las niñas y un 10% de los niños con ITU y el RVU puede ser detectado en aproximadamente el 30% de los pacientes, siendo este el principal factor de riesgo para el desarrollo de pielonefritis y cicatrización renal en lactantes y niños pequeños (12). La ITU también se ha relacionado con la presencia de estreñimiento severo y se ha demostrado que su adecuado tratamiento reduce el riesgo de ITU recurrente (20).

Tabla 2. *Anomalías anatómicas y funcionales asociados con un mayor riesgo de infección del tracto urinario*

Anomalías del tracto urinario inferior	Anomalías del tracto urinario superior
Remanente del uraco	Obstrucción de la unión pieloureteral
Válvulas de uretra posterior	Enfermedad renal quística
Ureterocele	Nefrolitiasis
Reflujo vesicoureteral	Riñón esponjoso medular
Uréter ectópico	Doble sistema colector (con/sin ureterocele)
Megauréter	
Síndrome de Prune Belly	
Vejiga neurógena	

Fuente: Traducido de Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD, Becknell B, Schober M, y colaboradores. The diagnosis , evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. Expert Rev. 2015;7210(August):81–90.

2.4 Factores de riesgo relacionados con la ITU por enterobacterias productoras de BLEE:

Dentro de los factores de riesgo descritos para ITU por microorganismos productores de BLEE se encuentran el antecedente de una enfermedad subyacente en particular las patologías neurológicas, antecedente de hospitalización reciente, uso reciente de antibióticos como profilaxis para ITU o por otras indicaciones, las anomalías del tracto urinario, ITU recurrente entre otros (5–8,21).

A continuación se describen los factores de riesgo que se han identificado en diferentes estudios:

- Uso previo de antibióticos: El uso reciente de antibióticos en los últimos 3 meses como profilaxis para ITU o por otra indicación aumenta el riesgo de presentar ITU por microorganismos productores de BLEE con un OR de 4.0 (IC del 95% 1.6 - 10.4), siendo las cefalosporinas de primera generación en particular la cefalexina la más relacionada con la adquisición de BLEE (5). *Dayan* y colaboradores en un estudio realizado en Israel encontraron que la profilaxis antimicrobiana para prevenir ITU con cefalosporina de primera generación es un factor de riesgo independiente, siendo este el más importante relacionado con ITU por BLEE – AC con un OR de 12.5 (IC 95% 2.7-58) (9).
- Hospitalización reciente: En varios estudios se ha identificado que la hospitalización en los últimos tres meses previo al episodio por problemas renales o por otras causas es un factor independiente relacionado con ITU por BLEE – AC con un OR 4.8 (IC 95% 1.1-21) (9), resultados similares fueron publicados en el 2010 en un estudio realizado por *Topaloglu* y colaboradores en Turquía (OR 3.2 IC 95% 1.5 - 6.7)(8).
- Número de recurrencias de ITU: Una alta tasa de recurrencia de la infección urinaria aumenta el riesgo de ITU por gérmenes productores de BLEE con un OR 2.2 (IC 95% 1.6 - 2.9)(7).
- Anomalías del tracto urinario: Las alteraciones anatómicas del tracto urinario como RVU, nefrolitiasis y nefrocalcinosis son un factor de riesgo independiente relacionado con ITU por BLEE – AC con un OR 4.8 (IC 95% 2.0-11.5) (8). *Dayan* y colaboradores también identificaron esta relación, encontrando que las anomalías del tracto urinario (RVU, hidronefrosis, displasia renal) se asocian significativamente con gérmenes productores de BLEE – AC ($p < .001$) (9).

- Enfermedades subyacentes: *Topaloglu* y colaboradores en el estudio realizado en Turquía identificaron que la septicemia y enfermedades sistémicas (enfermedades metabólicas y enfermedades malignas) son un FR independiente para ITU por BLEE – AC con un OR 16.8 (IC 95% 5.1 -55.8), adicionalmente encontraron que en los pacientes con antecedente de infecciones como ITU, neumonía e infección de vías respiratorias superiores en los últimos 3 meses las infecciones urinarias fueron significativamente más frecuente entre el grupo BLEE (+) ($p < 0,001$) (8). Otras condiciones subyacentes que se han asociado con bacterias BLEE en ITU son retardo en el desarrollo psicomotor, enfermedades neurológicas y diabetes mellitus (5,6). En otro estudio realizado en Turquía entre enero de 2008 y diciembre de 2012 encontraron que el antecedente de infección en los últimos 3 meses era un factores de riesgo independiente para la infección del tracto urinario por BLEE (OR 1,94 - IC 95% 1.23-3.64) (22).
- Infección por *Klebsiella spp.* En la mayoría de estudios se ha encontrado que el principal germen productor de BLEE - AC en las ITU es la *E. coli*, sin embargo, son varias la publicaciones que reportan que *Klebsiella spp* se presenta en una proporción significativamente mayor en el grupo de pacientes con ITU por BLEE lo que puede sugerir que cuando este germen sea aislado como agente causal se espere con mayor frecuencia este sea productor de BLEE, hallazgos que respaldan está teoría son los resultados reportados en el estudio de Israel publicado en 2013 en el que se identificó que La ITU por *K. pneumoniae* es un FR independiente para ITU por BLEE – AC con un OR 4.7 (IC 1.3-17) (9), y el estudio de Turquía de 2010 en el que encontraron que los casos de ITU por *Klebsiella spp* productora de BLEE fue dos veces más frecuente en comparación con los controles (35,5%, $p < 0,001$) (8).

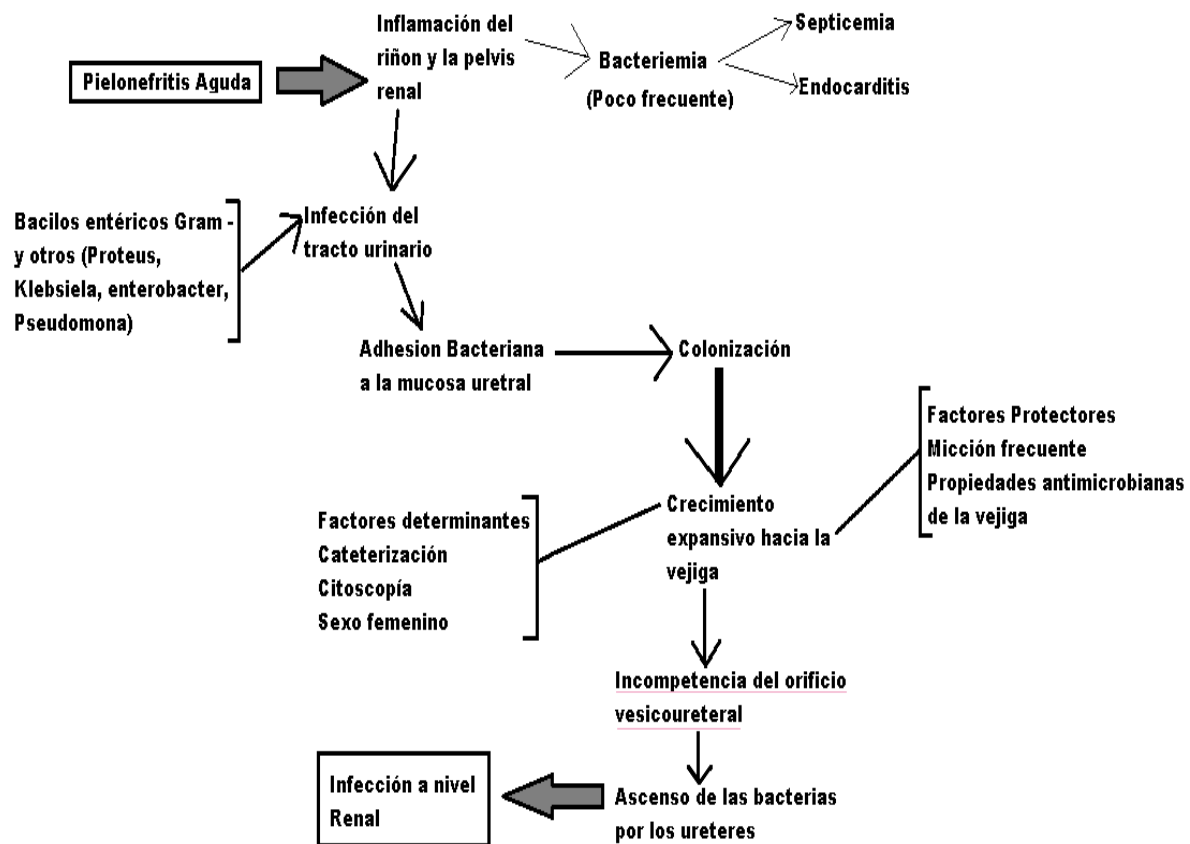
2.4 Etiología y fisiopatología

La mayoría de patógenos de las infecciones del tracto urinario hacen parte de la flora intestinal normal. La *Escherichia coli* es la bacteria más común aislada en ITU y es

responsable de aproximadamente el 70 a 90% de las infecciones adquiridas en la comunidad. Otras bacterias Gram negativas que también pueden ocasionar ITU son *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, y en ocasiones *Pseudomonas* (14,20).

La infección urinaria se produce por el resultado de la interacción entre los mecanismos de defensa del huésped y los factores de virulencia bacterianos. Se han descrito tres vías de colonización del tracto urinario; la vía linfática, la hematógena y la vía ascendente, siendo esta última el mecanismo más común responsable del 95% de las ITU. La invasión ascendente se inicia con la colonización de la uretra distal y la región periuretral por los gérmenes uropatógenos gracias a que estos se adhieren a las células del epitelio urinario. La virulencia bacteriana está relacionada con la capacidad de los microorganismos de emplear una serie de factores como la expresión de adhesinas llamadas fimbrias o pilis (pilis tipo I y los tipo II o Gal-Gal) que favorecen la unión a receptores de membrana celular, expresan adicionalmente hemolisinas y el antígeno capsular que es capaz de inhibir la fagocitosis y la actividad bactericida mediada por el complemento, las citocinas y proteasas, entre otras. (23–25).

El tracto urinario normal tiene mecanismos de defensa innatos que previenen adhesión y migración de patógenos dentro de la vejiga, dentro de ellos encontramos la micción frecuente, el flujo unidireccional de la orina, la proteína de *Tamm- Horsfall* que inhibe la adhesión bacteriana a la mucosa urinaria, el pH urinario, entre otros (23,24).

Figura 1. *Fisiopatología de la infección de vías urinarias*

Fuente: Tomado de http://2.bp.blogspot.com/-Q2MqSV_49AA/UhlcM04u_sI/AAAAAAAAAKI/zrZPZk886-8/s1600/pielonefritis.png

Desde el inicio del uso de los antibióticos las bacterias han creado mecanismos que les confieren protección, por lo que es apropiado mencionar las características principales de los mecanismos de resistencia a estudio que emergen dentro de las enterobacterias:

2.6 Betalactamasas de espectro extendido

La clasificación de las betalactamasas se realiza teniendo en cuenta los sustratos sobre los que actúan, las sustancias capaces de inhibirlas y la similitud en sus secuencias de aminoácidos. El término betalactamasas de espectro extendido hace referencia a enzimas que son capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y al aztreonam desactivando sus

propiedades antimicrobianas, pero no son activas contra cefamicinas o carbapenémicos y son inhibidos por inhibidores de las betalactamasas como el ácido clavulánico (5,26).

Aunque las BLEE han sido descritas en la mayoría de *enterobacterias* y *Pseudomonas*, estas son identificadas con mayor frecuencia en especies de *E. coli* y *Klebsiella* (5).

Las BLEE con frecuencia están codificadas en genes contenidos en plásmidos por lo tanto pueden transferirse de un microorganismo a otro, adicionalmente estos plásmidos son portadores de genes adicionales que confieren resistencia a otros agentes antimicrobianos tales como aminoglicósidos, trimetoprim, sulfonamidas, tetraciclinas y cloranfenicol (27).

2.7 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ITU en los niños varían en función de la localización de la infección y la edad del paciente, siendo la clínica más inespecífica cuanto menor es la edad del niño (ver tabla 3).

Tabla 3. *Síntomas y signos presentes en niños con infección del tracto urinario*

Síntomas y signos				
Grupo de edad	Más común	< ----- >	Menos común	
Menores de tres meses	Fiebre		Rechazo a la alimentación	Dolor abdominal
	Vómito		Retraso en el desarrollo	Ictericia
	Letargia			Hematuria
	Irritabilidad			Orina fétida
Lactantes y niños, > tres meses	Preverbal	Fiebre	Dolor abdominal	Letargo
			Vómitos	Irritabilidad
			Mala Alimentación	Hematuria
				Orina fétida
				Retraso en el desarrollo
	Verbal	Frecuencia	Disfunción	Fiebre
		Disuria	Miccional	Malestar
			Cambios en la continencia	vómitos
			Dolor abdominal	Hematuria
			Dolor lumbar	Orina fétida
				Orina turbia

Fuente: Traducido de NICE. Urinary tract infection in children diagnosis , treatment and long-term management. 2007.

En una infección urinaria baja o cistitis los síntomas se limitan a la vejiga y se componen de disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical, incontinencia, urgencia miccional y dolor suprapúbico. En las infecciones del tracto superior o pielonefritis aguda los síntomas predominantes son la fiebre y otros síntomas sistémicos tales como escalofríos, malestar general, vómito y dolor lumbar. En los niños más pequeños en particular los menores de dos años, las manifestaciones clínicas son más inespecíficas presentándose con rechazo a la alimentación, llanto e irritabilidad o estancamiento ponderal. En la tabla 3 se presentan las manifestaciones clínicas más características en niños y niñas con ITU (28,29).

2.8 Diagnóstico

El diagnóstico de ITU se inicia con la sospecha clínica por ciertos signos y síntomas que pueden ser sugestivos dependiendo la edad del paciente y por los hallazgos en el examen de orina sugestivos de infección; sin embargo, para el diagnóstico definitivo de ITU es necesario realizar un urocultivo que evidencie una bacteriuria significativa dependiendo el método utilizado para la recolección de la muestra.

El patrón de oro para confirmar el diagnóstico de ITU es el cultivo de la orina, sin embargo, estos suelen arrojar resultados 24 a 48 horas después de la evaluación inicial por lo que es recomendable apoyar el diagnóstico con pruebas de estudio rápido de la orina que permitan identificar aquellos pacientes que requieren un tratamiento inmediato con el objetivo de evitar un compromiso renal. Estas pruebas nunca deben sustituir la toma del urocultivo por lo que es mandatorio siempre para confirmar el diagnóstico (20). El *Royal Children's Hospital* de la ciudad de Melbourne en las guías de práctica clínica del 2011 considera bacteriuria significativa cualquier crecimiento de un uropatógeno si la muestra ha sido tomada por punción suprapúbica, mayor de 10.000 unidades formadoras de colonia (UFC) por mL en una muestra tomada por cateterismo vesical o mayor de 100.000 UFC/mL si fue tomada por micción espontánea (30). Por otra parte La *Academia Americana de Pediatría* (AAP) en las guías de práctica clínica del 2011 considera bacteriuria significativa en

lactantes y niños la presencia de más de 50.000 UFC/ml de un patógeno urinario cultivado a partir de una muestra de orina obtenidas a través cateterismo o PSP (31).

Tabla 4. *Criterios para el diagnóstico de infección del tracto urinario en niños*

Método de recolección de la orina	Diagnóstico de ITU
Punción suprapúbica	Cualquier número de UFC/ml (al menos 10 colonias idénticas)
Cateterismo vesical	1000-50,000 UFC/ml
Bolsa recolectora	>10 ⁵ UFC/ml

UFC: Unidades formadas de colonias

ITU: Infección del tracto urinario

Fuente: Traducida de Cristina A, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J Pediatr. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2015;91(6):S2–10.

2.8.1 Detección de betalactamasas de espectro extendido

Las guías del *Instituto para los Estándares Clínicos y del Laboratorio (CLSI)* del 2012, ha publicado directrices para detectar y confirmar la producción de BLEE en enterobacterias particularmente en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*. Estas guías incluyen una selección inicial con cefpodoxima, seguido de pruebas confirmatorias utilizando cefotaxima y ceftazidima en combinación con clavulanato (32). Estas directrices señalan que la producción de BLEE en estas especies debe sospecharse cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cefpodoxima es superior a 4 µg/ml o la CIM de ceftazidima, aztreonam, cefotaxima o ceftriaxona es superior a 1 µg/ml, o bien cuando los diámetros de los halos de inhibición de discos de cefpodoxima (10 µg), ceftazidima (30 µg), aztreonam (30 µg), cefotaxima (30 µg) o ceftriaxona (30 µg) sean iguales o inferiores a 17, 22, 27, 27 y 25 mm respectivamente. Adicionalmente indica que la confirmación de la presencia de BLEE debe realizarse mediante la demostración de sinergia entre ceftazidima y/o cefotaxima con ácido clavulánico, ya sea mediante difusión con disco (incremento de al menos 5 mm de diámetro del halo con discos que contienen además de la cefalosporina 10 µg de ácido clavulánico) o mediante microdilución (disminución de al menos 8 veces de la CIM de la cefalosporina en presencia de 4 µg/ml de ácido clavulánico) (32,33).

2.9 Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la ITU es erradicar la infección, evitar las complicaciones como sepsis y absceso renal y reducir la probabilidad de compromiso del parénquima del riñón, por lo tanto el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse lo más pronto posible una vez se haya tomado la muestra para el cultivo de la orina (1).

La elección del tratamiento antibiótico debe ser guiada por los patrones de sensibilidad antimicrobiana locales y debe ser ajustado de acuerdo a la sensibilidad del microorganismo aislado. La *E. coli* es el uropatógeno aislado con mayor frecuencia y siempre debe ser considerada en el momento de seleccionar un antibiótico, es por esto que hoy día pese al aumento de los patrones de resistencia las cefalosporinas siguen siendo el antibiótico de primera elección. La primera línea de tratamiento parenteral para neonatos y menores de 3 meses es la combinación de ampicilina más una cefalosporina de tercera tipo cefotaxima o cuarta generación o un aminoglucósido y en niños mayores las cefalosporinas de tercera generación (1,16). La primera línea de tratamiento oral para pielonefritis son las cefalosporinas de segunda o tercera generación, alternativas que pueden ser consideradas son la amoxicilina/ácido clavulánico y ciprofloxacina. En el tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo las cefalosporinas de primera generación son el tratamiento de elección. La respuesta al tratamiento se suele observar en las siguientes 24 a 48 horas después de iniciado el antibiótico (1).

En el caso de infecciones severas causadas por BLEE los betalactámicos son considerados los medicamentos de elección, prefiriéndose el ertapenem sobre el imipenem o meropenem debido a su menor costo, facilidad de administración parenteral ambulatoria y el potencial beneficio en la reducción de resistencia a carbapenémicos por *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. El ertapenem es un carbapenem parenteral de amplio espectro con la actividad in vitro que incluye a enterobacterias tales como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEE (34).

Independiente de la vía de administración del antibiótico la AAP recomienda una duración del tratamiento entre 7 a 14 días, se ha evidenciado que ciclos más cortos se pueden asociar

con fracaso terapéutico en la población pediátrica, incluso en infecciones del tracto urinario inferior (20,31).

2.10 Estado del arte

Las enterobacterias son los principales agentes etiológicos de las ITU, siendo la *Escherichia coli* el germen más frecuente, responsable del 70 – 90% de las infecciones adquiridas en la comunidad (14). Otros patógenos involucrados menos frecuentes son *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y estafilococos coagulasa negativos (12,14).

Hay información que señala que en los últimos años se ha dado un incremento en la resistencia a los antimicrobianos a través de la producción de BLEE por parte de las enterobacterias en particular por especies de *E. coli* y *Klebsiella* los gérmenes responsables de la gran mayoría de infecciones urinarias en niños (4–6). Actualmente se estima una prevalencia de ITU por bacterias productoras de BLEE que oscila entre el 1 al 14% con un constante incremento (5,6,15).

En un estudio realizado en Turquía publicado en 2010, durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2006, de 4.105 niños con diagnóstico de ITU 3,8% de los pacientes tenían infección urinaria por gérmenes productores de BLEE, con una distribución del 3,6% en 2004, 3,9% en 2005, y un 4,2% en 2006, con una ligera tendencia hacia el aumento (8). En el estudio realizado en Israel publicado en 2014 se encontró un aumento de la incidencia de ITU-AC de 2,8% a 3,8% durante el periodo de evaluación entre 2003 y 2013 siendo el principal agente etiológico *E. coli* (76%), seguido de *K. pneumoniae* (15%), *Enterobacter* (5%), *P. mirabilis* y *Citrobacter koseri*. En un meta-análisis publicado recientemente en el que se incluyeron 16 estudios que reportaban datos recolectados entre el periodo de 1996 y 2014 se informó a las enterobacterias productoras de BLEE como importantes agentes causantes de ITU en pediatría con una prevalencia mundial agrupada del 14%, siendo responsables del 5% del total de las infecciones

urinarias adquiridas en la comunidad (15) lo cual corrobora la tendencia al aumento en la frecuencia de estos uropatógenos.

Los datos sobre ITU causadas por gérmenes productores de BLEE-AC en la población pediátrica en Colombia son limitados. En el estudio publicado por *Echeverri* y colaboradores, realizado en el *Hospital Pablo Tobón Uribe* entre enero de 2010 y diciembre de 2011 en que se incluyeron 144 pacientes se reportó el aislamiento de 9 enterobacterias que expresaron patrón de resistencia BLEE de los cuales un 6,3% correspondía a *E. Coli* y un 15,4% a *K. pneumoniae*. (35).

El objetivo del tratamiento de la ITU es erradicar la infección y evitar las complicaciones asociadas, por lo que el manejo antibiótico empírico debe iniciarse lo más pronto posible una vez se haya tomado el urocultivo; sin embargo, la resistencia de microorganismos productores de BLEE a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, agentes antimicrobianos que hoy siguen siendo de primera elección para el tratamiento de la pielonefritis aguda genera retraso en el inicio de la terapia antibiótica adecuada mientras se espera los resultados del antibiograma, razón por la cual, recientemente se han realizado estudios con el fin de identificar los factores de riesgo asociados con la presencia de ITU – AC por este tipo de uropatógenos para así evitar un tratamiento empírico subóptimo y las implicaciones que esto genera.

Son varios los factores que se han descrito están asociados con ITU por BLEE – AC dentro de los que se incluyen las infecciones urinarias a repetición, el antecedente de una enfermedad subyacente en particular las patologías neurológicas, la hospitalización reciente, el uso previo de antibióticos como profilaxis para ITU o por otras indicaciones y las anomalías del tracto urinario. Dentro de los estudios internacionales podemos mencionar los siguientes:

Topaloglu y colaboradores (8), realizaron un estudio de casos y controles entre 2004 y 2006 en el que evaluaron la epidemiología, las características clínicas y los factores de riesgo para ITU por gérmenes productores de BLEE – AC. Compararon 155 niños con diagnóstico de ITU-AC por *E. coli* o *Klebsiella* BLEE (+) con el mismo número de

pacientes con ITU–AC BLEE (-). Encontraron que las infecciones, el uso de antibióticos en los últimos 3 meses, el antecedente de enfermedad subyacente y la hospitalización reciente (en los últimos 3 meses) son factores de riesgo potenciales ($p < 0,001$). En el análisis de regresión logística condicional se identificaron como factores de riesgo independientes para ITU por BLEE las anomalías renales ($OR=4,8$), la septicemia/enfermedades sistémicas ($OR=16,8$), la hospitalización en los últimos 3 meses debido a problemas renales ($OR = 3,2$) o por otras causas como prematuridad, hipertensión, infecciones sistémicas y cirugías diferentes al tracto urinario ($OR = 3,2$). Cuando se evaluaron entre sí los antibióticos que se utilizaron dentro de los últimos 3 meses, se encontró que el uso de penicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación y otros antibióticos como quinolonas, aminoglucósidos y carbapenems son factores de riesgo potenciales; sin embargo, ninguno de ellos fue un factor de riesgo independiente de acuerdo con el análisis multivariado mediante regresión logística. Adicionalmente en este estudio se encontró que en ambos grupos (casos y controles) *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado; sin embargo, entre los casos, *Klebsiella* spp. era más de dos veces más frecuente en comparación con los controles (35,5%, $p < 0,001$). Estos resultados pueden sugerir que si en un ITU el microorganismo aislado es *Klebsiella* spp., se puede prever la producción de BLEE con mayor frecuencia; un aspecto importante a tener en cuenta en el momento de definir la antibioticoterapia.

Dayan y colaboradores en un estudio de casos y controles realizado entre 2008 y 2011 en un centro médico en Turquía en el que compararon paciente con ITU por gérmenes BLEE–AC ($n = 25$) con bacterias no BLEE–AC ($n = 125$) encontraron que la hospitalización reciente (en los últimos 3 meses), el antecedente de infección del tracto urinario, las anomalías del tracto urinario (RVU, hidronefrosis, displasia renal), y la profilaxis antimicrobianos para prevenir la infección del tracto urinario en los 6 meses anteriores se asociaron significativamente con ITU por BLEE–AC. Adicionalmente En el análisis de regresión logística se encontró que son factores de riesgo independientes la profilaxis para infección del tracto urinario ($OR 12,5$), la hospitalización reciente ($OR 4,8$) y la ITU por *Klebsiella* spp ($OR 4,7$) (9).

En el estudio de casos y controles realizado por *Megged* en Israel en el periodo comprendido entre 2003 y 2013, se evaluó la frecuencia de ITU –AC por BLEE y los factores de riesgo asociados. Ochenta casos de ITU – AC por bacterias BLEE fueron comparados con 80 controles de ITU – AC causadas por bacterias no productoras de BLEE. En este estudio encontraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de casos y controles en cuanto a la edad, el género, la presentación clínica y la necesidad de cuidados intensivos. Sin embargo, en el grupo de los casos se observó una mayor frecuencia de RVU, antecedente de hospitalización previa y de infecciones urinarias recurrentes. En el grupo de ITU – AC por BLEE 39 pacientes habían recibido tratamiento antibiótico reciente, de los cuales 14 (36%) habían sido indicados por profilaxis para ITU, encontrando que el uso de antimicrobianos reciente es un factor de riesgo independiente para ITU–AC por BLEE (OR 4,0; IC 95% 1.6 a 10.4), ya sea por el uso de profilaxis para infección urinaria ($p = 0,0001$) o por otras indicaciones ($p = 0,0003$) (5).

La información sobre las ITU adquiridas en el ámbito extra hospitalario por gérmenes productores de BLEE en la infancia en nuestro país es limitada y no se dispone de datos epidemiológicos suficientes sobre este tipo de uropatógenos, adicionalmente no existe suficientes estudios que evalúen los factores de riesgo asociados que se han mencionado en la literatura mundial en nuestra población.

En el 2012, se publicó un estudio realizado en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, en el que se incluyeron 106 pacientes con ITU-AC diagnosticada entre febrero de 2009 y 2011 en el que se buscaba describir la presentación clínica de la ITU adquirida en la comunidad, identificar los factores de riesgo y caracterizar la etiología y los patrones de resistencia bacteriana y los posibles factores de riesgo relacionados con los aislamientos de las bacterias resistentes. En este estudio en el que se aislaron 2 gérmenes productores de BLEE y doce betalactamasas de tipo AmpC, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los antecedentes personales de malformaciones renales o de la vía urinaria ($p = 0,0095$) y una mayor tendencia en los pacientes con antecedentes de reflujo RVU y vejiga neurogénica; sin embargo, en este estudio no se indagó sobre el uso previo de antibióticos (10).

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Determinar los factores asociados a infección de vías urinarias de origen comunitario por cepas Gram negativas con tipo de resistencia BLEE en una muestra de infantes en la Clínica Infantil Colsubsidio.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar sociodemográficamente la población con infección del tracto urinario por gérmenes Gram negativos de origen comunitario en población pediátrica.
- Comparar las características clínicas y paraclínicas en ambos grupos, casos y controles
- Establecer la asociación de las variables asociadas a desarrollar ITU adquirida en la comunidad por gérmenes Gram negativos con resistencia BLEE positiva presentes en una muestra de población pediátrica de la Clínica Infantil Colsubsidio.

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Estudio **de casos y controles**, en el cual se compararon dos grupos: en el primer grupo (casos) se incluyeron niños con infección de vías urinarias de origen comunitario causado por bacterias BLEE positivas, y en el segundo grupo (controles) se incluyeron niños con ITU causada por otras bacterias, mediante un muestreo por conveniencia (teniendo en cuenta los casos, y aleatorio simple para escoger los controles. Se tuvo en cuenta una relación de 1:3 respectivamente, con el fin de comparar las diferentes características de una forma homogénea.

4.2 Hipótesis

Hipótesis nula H_0

No existen factores asociados a infección del tracto urinario adquirida en la comunidad por bacterias Gram negativas productoras de BLEE en la población pediátrica.

Hipótesis alterna H_A

Factores como el uso reciente de antibióticos en los 3 meses previos, alteraciones anatómicas y funcionales de las vías urinarias, hospitalización reciente en los últimos 3 meses, infecciones urinarias a repetición y la infección por *Klebsiella* spp. se asocian a ITU adquirida en la comunidad por bacterias Gram negativas productoras de BLEE en la población pediátrica.

El análisis del presente estudio se hizo con base en la hipótesis alterna

4.3 Población y Muestreo

Población Universo

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de ITU en la Clínica Infantil Colsubsidio.

Población accesible

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de ITU en la Clínica Infantil Colsubsidio, en el periodo comprendido entre agosto de 2014 y febrero de 2015.

Población en estudio

Casos: Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de ITU en la red de Colsubsidio, con aislamiento en el urocultivo de cepas de bacterias Gram negativas productoras de BLEE.

Controles: Pacientes menores de 18 años que sean admitidos en la red de Colsubsidio, con diagnóstico confirmado de ITU por bacterias Gram negativas no productoras de BLEE los cuales serán emparejados de forma aleatoria.

Marco muestral

Teniendo en cuenta q el marco muestral son el grupo o conjunto de individuos que componen la población de estudio, se consideró como marco muestral todos los pacientes con infección urinaria adquirida en comunidad atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio en el periodo comprendido entre agosto de 2014 y febrero de 2015. Los casos fueron escogidos mediante un muestreo por conveniencia para evitar la pérdida de casos, los controles se escogieron mediante una lista de números aleatorios para muestreo simple aleatorizado. Los pacientes se clasificaron en dos grupos (casos y/o controles) una vez se obtuvo el antibiograma de la primera muestra de orina que se tomó al paciente. Se revisó la ausencia de duplicidad. Las historias clínicas sistematizadas aportaron la información para completar la base de datos.

Tipo de muestreo:

El tipo de muestreo es por conveniencia para los casos, aleatorio simple para los controles. Una vez se tomaron los datos de la totalidad de los pacientes, se buscó una lista de números aleatorios en el programa MS Excel (función *aleatorio.entre*), para escoger los pacientes elegibles para estudio.

Tamaño de la Muestra

Para la muestra se tomo un total de 17 casos y se consideró una relación de 1:3 entre pacientes con cepas de bacterias Gram negativas productoras de BLEE y pacientes con cepas no productoras de BLEE, obteniendo un tamaño de sujetos total de 68 pacientes (casos 17 y controles 51).

4.4 Criterios de elegibilidad

<u>Criterios de inclusión</u>	<u>Criterios de exclusión</u>
<i>Casos:</i> - Paciente menores de 18 años con urocultivo positivo para bacterias Gram negativas con tipo de resistencia BLEE positiva. En el cultivo se consideró positivo un crecimiento mayor de 50,000 UFC/ml, si la muestra fue tomada por sonda vesical y mayor de 100,000 UFC/ml si se obtuvo por micción espontánea. <i>Controles:</i> - Paciente menores de 18 años con urocultivo positivo para bacterias Gram negativas no productoras de BLEE.	(Común para ambos grupos) - Antecedente de hospitalización en los últimos 2 días - Aislamientos recuperados en un tiempo mayor de 72 horas después de la hospitalización - Pacientes pertenecientes a centros de cuidado de la salud

4.5 Tabla de Variables

Tabla 5. Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Valores y codificación
Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	Continua	Meses

Genero	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Educación	Asistencia a institución educativa	Cualitativa	Nominal	Si No
Convive con alguien del sector de la salud	Convivir con una persona que trabaje en el sector de la salud	Cualitativa	Nominal	Si No
Antecedentes patológicos	Enfermedades preexistentes del paciente	Cualitativa	Nominal	Si No
Antecedente de ITU previa	Antecedente de infección de la vía urinaria alta o baja	Cualitativa	Nominal	Si No
Numero de infección de vías urinarias previa	Número de infecciones de vías urinarias previas que ha tenido el paciente	Cuantitativa	Continua	1, 2, 3
Alteraciones anatómicas del TU	Alteración anatómica de la vía urinaria superior o inferior	Cualitativa	Nominal	Si No
RVU	Paso retrógrado no fisiológico de la orina desde la vejiga al uréter	Cualitativa	Nominal	Si No
Antecedente de enfermedad neurológica	Cualquier trastorno del cuerpo del sistema nervioso	Cualitativa	Nominal	Si No
Otras comorbilidades	Antecedentes de enfermedad respiratoria, cardiovascular, inmunosupresión, premtaurez	Cualitativa	Nominal	Enfermedad respiratoria Cardiopulmonar Prematurez Inmunodeficiencia

Antecedentes quirúrgicos	Antecedente de cirugías relacionadas o no con el tracto urinario	Cualitativa	Nominal	Vía urinaria No relacionado con la vía urinaria
Antecedente de hospitalización previa	Antecedente de hospitalización previa por cualquier causa	Cualitativa	Nominal	Si No
Antecedente de hospitalización previa	Tiempo medido entre el antecedente de Hospitalización por cualquier causa y el ingreso del paciente	Cualitativa	Ordinal	1 mes 2 meses 3 meses 4 meses 5 meses Más de 6 meses
Hospitalizaciones en UCIP	Antecedente de hospitalización en unidad de cuidado intensivo	Cualitativa	Nominal	Si No
Uso de antibiótico en los últimos 2 meses	Uso de antibióticos en el último mes o dos meses por cualquier causa	Cualitativa	Nominal	Si No
Tipo de antibiótico	Tipo de antibiótico utilizado en el último mes o en los últimos 2 meses	Cualitativa	Nominal	Penicilina Cefalosporinas Aminoglucósido Macrolido Carbapenémicos
Profilaxis antibiótica	Antecedente de recibir antibiótico como profilaxis	Cualitativa	Nominal	Si No
Antibiótico para profilaxis	Antibiótico utilizado como profilaxis	Cualitativa	Nominal	Cefalosporina de 1 generación Ácido nalidíxico Nitrofurantoina

Procedimientos del tracto urinario	Procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados en la vía urinaria superior o inferior	Cualitativa	Nominal	Si No
Procedimientos del tracto urinario	Procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados en la vía urinaria superior o inferior	Cualitativa	Nominal	Cateterismo vesical intermitente Uretrocistografía Cirugía en la vía urinaria
Hallazgos de laboratorio	Resultados del hemograma y PCR el día de llegada del paciente a la institución	Cualitativa	Nominal	Leucocitosis Leucopenia Elevación de reactantes de fase aguda
Microorganismo aislado	Germen identificado en el urocultivo como patógeno	Cualitativa	Nominal	Bacteria específica aislada: <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> otras
Patrón de resistencia BLEE positivo (caso/control)	Expresión de la bacterias Gram negativas con mecanismos de resistencia bacteriana tipo betalactamasas de espectro extendido	Cualitativa	Nominal	Si No

	(BLEE)			
Tratamiento antibiótico inicial	Antibiótico específico utilizado	Cualitativa	Nominal	Cefalosporina 1 generación Cefalosporina 2 generación Cefalosporina 3 generación Carbapenémico Ampicilina/sulbactam Aminoglucósidos Clindamicina Otros
Ecografía renal	Estudio imagenológico para detectar malformaciones anatómicas y/o inflamatorias	Cualitativa	Nominal	-No tiene -Normal -Con alteraciones anatómicas -Con alteraciones inflamatorias -Mixtos (con alteraciones anatómicas e inflamatorias)
Fiebre	Temperatura mayor a 38 grados	Cualitativa	Nominal	Si No
Compromiso estado general	Conjunto de manifestaciones que incluyen molestias anímicas y físicas de tipo sistémicas, que reducen las capacidades y el	Cualitativa	Nominal	Si No

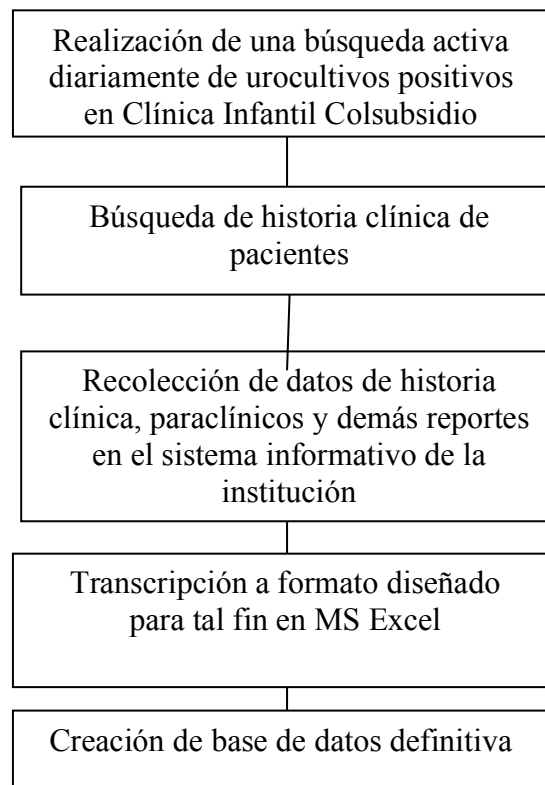
	rendimiento del paciente, con repercusión en sus actividades cotidianas			
Dolor abdominal	Dolor en el área abdominal	Cualitativa	Nominal	Si No
Astenia	Debilidad o fatiga general	Cualitativa	Nominal	Si No
Irritabilidad	El paciente persiste quisquilloso y quejumbroso a pesar de los Intentos por aliviarlo y calmarlo	Cualitativa	Nominal	Si No
Dolor lumbar	Dolor localizado en el área comprendida entre la reja costal inferior y la región sacra	Cualitativa	Nominal	Si No
Vomito	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago	Cualitativa	Nominal	Si No
Síntomas irritativos locales	Disuria, pujo, tenesmo, incontinencia	Cualitativa	Nominal	Si No

4.6 Recolección de la información

La recolección de la información se realizó diariamente. Inicialmente se realizó la búsqueda activa de la muestra a partir del reporte por parte del laboratorio clínico de la red de Colsubsidio de los pacientes con urocultivo positivo. Una vez identificado el paciente se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión y se procedió con la recolección de los datos lo cual se hizo manualmente en un formulario diseñado previamente y aprobado por el área de Infectología Pediátrica del cual se transcribió la información a una base de datos en Excel. Con el fin de completar algunas

variables (no presentes en la historia clínica), se realizaron preguntas dirigidas con los padres del paciente a manera de entrevista personalizada, previa firma del consentimiento informado. (Ver anexo 1)

Figura 2. *Flujograma proceso selección de pacientes*



4.7 Control de sesgos

Sesgos de información: Pueden existir sesgos del observador en la recolección de los datos. Para controlar este sesgo se utilizó un instrumento estandarizado para la recolección de datos y se capacitó a los médicos que realizaron la recolección.

Pueden existir sesgos en lo observado porque no se encuentren todos los datos, para controlar este sesgo se excluyeron historias en las cuales no se encontraron los datos críticos: edad del paciente, género, paciente sin urocultivo en el momento del diagnóstico.

Sesgos de selección: Se controló el sesgo de selección, mediante la definición de los criterios de inclusión y exclusión previamente y con la realización de un muestreo aleatorio simple para la recolección de los datos.

4.8 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se definió de la siguiente forma:

- Análisis univariado, para conocer la distribución de todas las variables del estudio.
- Se hizo la prueba de Shapiro-Wilks para determinar la normalidad de las variables cuantitativas y el uso de estadística paramétrica o no paramétrica.
- Se determinó la frecuencia de la infección por gérmenes Gram negativos con tipo de resistencia BLEE proveniente de la comunidad y del ámbito hospitalario.
- Análisis bivariado para determinar la relación de cada una de las variables de interés clínico con la presencia o no de cualquier tipo de resistencia BLEE en bacterias Gram negativas.
- Para establecer la diferencia de proporciones se realizó la prueba de Chi cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas se usó la prueba T student.
- Para la determinación del grado de asociación entre las variables sensibilidad/procedencia se calculó la *odds ratio* mediante la prueba de homogeneidad de razón de ventajas de Mantel-Haenszel.
- Dicho análisis se realizó con el programa estadístico Stata (Ver 11.0, Texas, 1 Estados Unidos).

5. Consideraciones Éticas

El presente estudio respeta la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 008430 de 1993. El estudio se llevó a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal de la institución, la aprobación por el comité de ética y la firma del consentimiento informado por parte de los participantes. Esta es una investigación con riesgo inferior al mínimo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado por urocultivo de ITU, se realizaron entrevistas y se completó el formato de recolección de datos para completar la información necesaria (Capítulo I, título II artículo 11, parágrafo primero de la resolución 008430 de 1983). Se utilizaron aislamientos bacterianos obtenidos de cultivos de muestras procesadas en un laboratorio clínico y la manipulación de estos microorganismos se realizó en un laboratorio de microbiología el cual cumplió con lo dispuesto en el título IV, capítulo I, artículos 63 – 66 de la resolución 008430 de 1993, que regula la bioseguridad en las investigaciones con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos. Se protegió la privacidad del individuo y se respetó la confidencialidad de los datos para lo cual no se registraron datos que permitan la identificación plena de los pacientes. Se presentó ante comité de ética el día 14 de abril de 2015, acta de aprobación número 155. (Ver anexo 2)

6. Aspectos administrativos

6.1 Cronograma

Actividades	Meses																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Revisión de la literatura y																									
Concepción de idea preliminar																									
Planteamiento de la pregunta y los objetivos																									
Construcción del marco teórico																									
Definición de la Hipótesis y las variables																									
Selección del diseño																									
Selección de la muestra																									
Definición de intervenciones y la medición																									

[illegible]

6.2 Presupuesto

Rubros	Cantidad	Valor individual	Valor total
RECURSO HUMANO			
Horas empleadas por los investigadores	100 horas al mes	No financiable	
RECURSO FÍSICO			
MATERIALES			
Materiales	NA	1.000.000	1.000.000
Computador portátil	1	1.500.000	1.500.000

Factores asociados a infección urinaria por
bacterias Gram negativas BLEE positivas en población pediátrica

Software y Servicio técnico	1	300.000	300.000
CD	5	4.000	20.000
Impresión formato de recolección	300	150.000	150.000

de datos

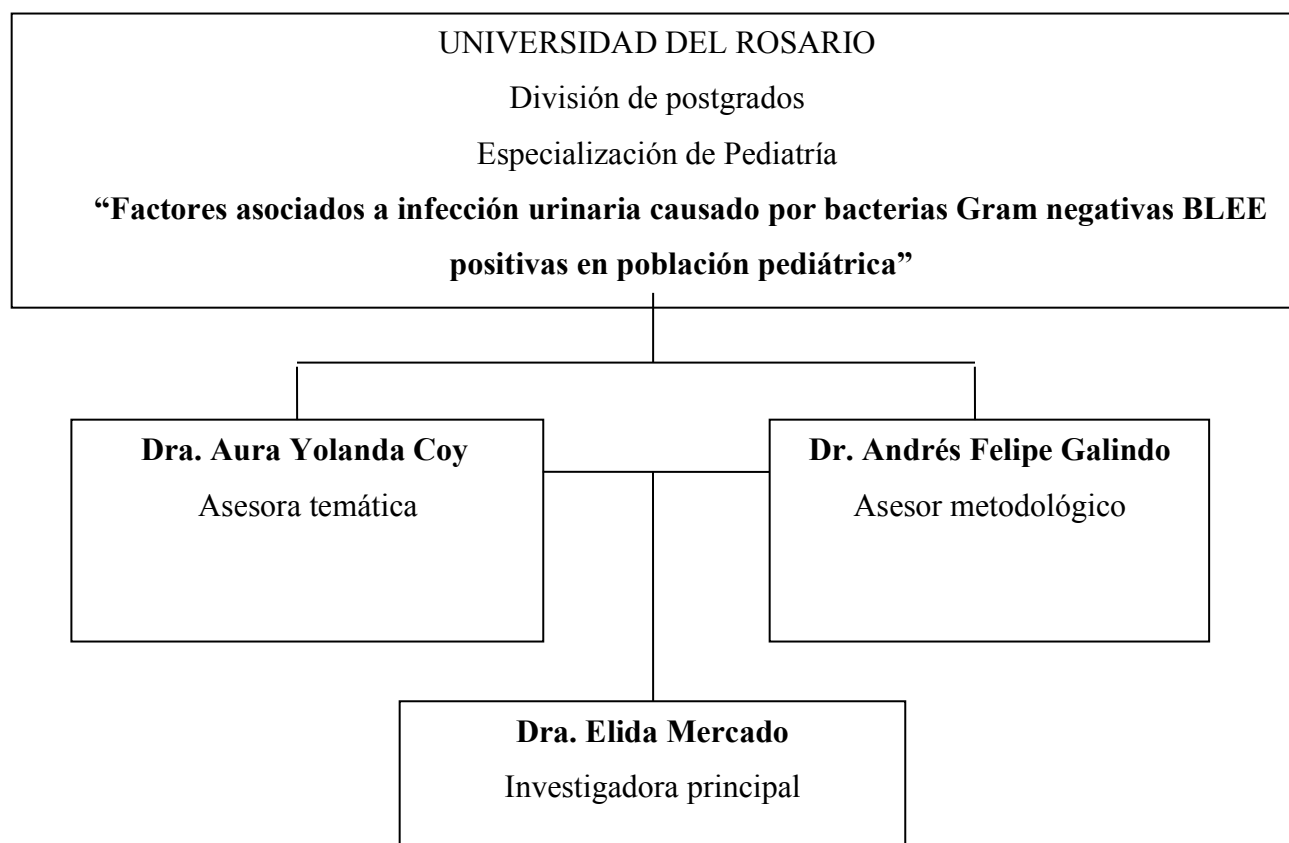
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

Internet (modem)	1	100.000	100.000
Asesorías			
Análisis estadístico	1	2.000.000	2.000.000
Transporte a asesorías	20	15.000	300.000

TOTAL GENERAL			\$ 5.370.000
----------------------	--	--	---------------------

El recurso humano no se considera financiable por la obtención de un título universitario a partir del presente trabajo. La especialización completa tiene un costo de aproximadamente \$ 15.000.000 semestral (por 6 semestres \$90.000.000 aproximadamente)

6.3 Organigrama



7. Resultados

7.1 Características generales

En el periodo comprendido entre agosto de 2014 y febrero de 2015 se tomaron los datos de un total de 91 pacientes. Después de aplicar un muestreo aleatorio simple, teniendo en cuenta una relación de 3 controles por cada caso (relación de 1:3), se obtuvo una muestra total de 68 pacientes (17 pacientes en el grupo de casos y 51 pacientes en el grupo de controles). Todas las variables mostraron una distribución homogénea entre ambos grupos, en todas las variables menos el antecedente de enfermedad neurológica. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 6.

7.2 Características sociodemográficas y clínicas

Tabla 6. Caracterización sociodemográfica de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en la Clínica Infantil Colsubsidio

	Características	Casos (n=17) %	Controles (n=51) %	P
Edad	Promedio DE	2.52	2.45	0.51
	Min-máx.	0-10	0.15	
Género	Masculino	35.29	21.57	0.42
	Femenino	64.71	78.43	
Escolaridad	Si	35.29	37.25	0.71
	No	64.71	62.75	
Convive con alguien que trabaja en el sector la salud	Si	11.76	15.69	0.39
	No	88.24	84.31	
Antecedentes patológicos	Si	76.47	76.47	0.94
	No	23.53	23.53	
Antecedente de	Si	41.18	29.41	0.64

ITU previo	No	58.82	70.59	
Cuántas	1	23.53	11.76	0.11
	2	0.00	5.88	
	3	0.00	1.96	
	4	0.00	1.96	
	5	0.00	1.96	
	6	5.88	1.96	
	Más de 6	11.76	1.96	
Malformaciones	Si	41.18	37.25	0.52
vía urinaria	No	58.82	62.75	
Reflujo	Si	5.88	7.84	0.44
vesicoureteral	No	94.12	92.16	
Antecedente	Si	5.88	0.00	0.00
enfermedad				
neurológica				
Otros	Respiratorio	11.76	27.45	0.38
antecedentes	Cardiovascular	0.00	1.96	
	Inmunodeficiencia	0.00	1.96	
	Prematurez	0.00	0.00	
	No aplica	88.24	68.63	
Antecedente	Si	23.53	9.80	0.09
quirúrgico	No	76.47	88.24	
	No sabe	0.00	1.96	
Ha estado	Si	70.59	70.59	0.97
hospitalizado	No	29.41	29.41	
Hace cuantos	Menor a 1	17.65	3.92	0.61
meses	Entre 1 y 2	23.53	13.73	
	Entre 3 y 4	17.65	19.61	
	Entre 5-6	11.76	33.33	
	Más de 6 meses	29.41	29.41	
Antecedente de	Si	17.65	15.69	0.27

hospitalización en UCIP	No	82.35	84.31	
Uso de antibiótico en el último mes	Si	47.06	29.41	0.25
	No	47.06	70.59	
	No sabe	5.88	0.00	
Uso antibiótico en últimos dos meses	Si	35.29	17.65	0.84
	No	64.71	82.35	
Recibió cefalosporina?	Si	11.76	5.88	0.49
Recibe profilaxis	Si	23.53	9.80	0.33
	No	76.47	90.20	
Que profilaxis	TMT-SMT	11.76	5.88	0.72
	Cefalosporina	5.88	0.00	
	Ácido nalidixico	0.00	1.96	
	Nitrofurantoina	5.88	1.96	
Procedimiento tracto urinario	Si	11.76	11.76	0.96
	No	88.24	88.24	
Cual	Cateterismo	0.00	1.96	0.35
	Uretrocistografia	5.88	7.84	
	Cirugía vías urinarias	5.88	1.96	
Familia hospitalizada	Si	5.88	1.96	0.55
	No	94.12	98.04	

ITU Infección del tracto urinario, UCIP unidad de cuidado intensivo pediátrico

En las variables demográficas no se encontraron diferencias entre los dos grupos con respecto a género, edad y escolaridad. La distribución por edad y sexo de los pacientes con ITU por gérmenes BLEE se muestran en la tabla 6. En ambos grupos se encuentra que la ITU predomina en el género femenino. Menos de una cuarta parte de los pacientes en el grupo de los casos y los controles convive con un familiar que trabaja en el sector de la salud.

Tabla 7. Distribución de los microorganismos causales en la ITU en el grupo de BLEE(+) y BLEE(-) en la Clínica Infantil Colsubsidio

Microorganismo	BLEE (+) %	BLEE (-) %
<i>E coli</i>	76.47	92.16
<i>K pneumonie</i>	5.88	1.96
<i>P mirabilis</i>	11.76	3.92
<i>Citrobacter freundii</i>	5.88	0.00
<i>P aeruginosa</i>	0.00	1.96

La distribución de los microorganismos aislados en ambos grupos se presenta en la tabla 7. El germen causal más frecuente tanto en los casos como en los controles fue *E. Coli*. Entre los pacientes con ITU por gérmenes productores de BLEE, se aislo *E. coli* en 13 pacientes, seguido por *Proteus mirabilis* (2 pacientes), *Klebsiella pneumoniae* (1 paciente) y *Citrobacter freundii* (1 paciente).

Al analizar sobre los antecedentes y las comorbilidades se encontró que el antecedente de infección previa en el tracto urinario fue mayor en el grupo de ITU por bacterias BLEE, reportándose en un poco menos de la mitad de los pacientes. En el grupo de los casos también fue más frecuente el antecedente de malformaciones de la vía urinaria, sin embargo, estas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas. De los 7 pacientes con ITU por gérmenes productores de BLEE con malformaciones de la vía urinaria se encontró hidronefrosis en 3 de ellos, ectasia renal en 2 pacientes y doble sistema colector y atrofia renal en los otros dos pacientes restantes. No se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes con respecto al antecedente de procedimientos del tracto urinario y de hospitalización reciente.

Al indagar sobre el uso de antibiótico en los últimos meses, un mayor porcentaje de pacientes el en grupo de los casos refirió haber recibido antibiótico en los dos meses previo a la ITU comparado con el grupo control. De igual forma en cuanto a la profilaxis antibiótica, esta fue más frecuente en el grupo de los pacientes con infección por bacterias

BLEE reportándose en más del doble de los pacientes del grupo de los casos comparado con los controles, sin embargo, estas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas. El antibiótico que fue usado con mayor frecuencia para la profilaxis de ITU en ambos grupos fue trimetoprim sulfam, otros antimicrobianos utilizados fueron cefalosporinas de primera generación, nitrofurantoina y ácido nalidíxico.

Las manifestaciones clínicas de la ITU y los paraclínicos se muestran en la Tabla 8 y 9. Entre las principales manifestaciones clínicas sobresalen para ambos grupos los signos de respuesta inflamatoria sistémica como la fiebre y la taquicardia, siendo menos comunes los síntomas irritativos de la vía urinaria (disuria, polaquiuria, enuresis y tenesmo vesical). Otro síntoma predominante en el grupo de los casos fue la inapetencia. Sin embargo, con respecto a los signos y síntomas (fiebre, taquicardia, malestar general, irritabilidad, vómitos, dolor abdominal o lumbar, disfunción miccional, síntomas irritativos urinarios, oliguria, hematuria), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Tabla 8. *Frecuencia de síntomas asociados en pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio*

	Casos (n=17)		Controles (n=51)	
	N	%	N	%
Urgencia urinaria	1	5.88	4	7.84
Disuria	3	17.65	13	25.49
Polaquiuria	1	5.88	8	15.69
Enuresis	1	5.88	5	9.80
Tenesmo vesical	0	0.00	3	5.88
Oliguria	3	17.65	9	17.65
Hematuria	2	11.76	5	9.80
Fiebre	15	88.24	41	80.39
Vomito	7	41.18	18	35.29
Taquicardia	12	70.59	30	28.82
Dolor abdominal	3	17.65	14	27.45
Dolor lumbar	3	17.65	5	9.80

Malestar general	8	47.06	31	60.78
Irritabilidad	8	47.06	27	52.94
Inapetencia	14	82.35	27	52.94

En la mayoría de los pacientes tanto del grupo de casos como de los controles se tomó ecografía renal y de vías urinarias, en busca de malformaciones anatómicas o alteraciones inflamatorias del parénquima renal. En la mayoría de los pacientes en ambos grupos se reportaron ecografías normales, documentándose pielonefritis y alteraciones anatómicas en poco menos de la cuarta parte de los pacientes.

Tabla 9. *Relación de paraclínicos de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio*

Variable	Características	Casos (n=17)	Controles (n=51)	P
Leucocitos	No se tomó	23.53	7.84	0.13
	Menor a 10.000	5.88	9.80	
	Entre 10.000 y 20.000	4.06	43.14	
	Mayor de 20.000	23.53	39.22	
PCR	Si	47.06	52.94	0.62
Valor de PCR	Promedio	111	133	0.58
	Min - máx.	4.2 - 200	0.1 -389	
Germen aislado	<i>E coli</i>	76.47	92.16	0.86
	<i>K pneumoniae</i>	5.88	1.96	
	<i>P mirabilis</i>	11.76	3.92	
	<i>Citrobacter freundii</i>	5.88	0.00	
	<i>P aeruginosa</i>	0.00	1.96	
Ecografía en episodio actual	Si	82.35	82.35	0.98

Alteración	Normal	47.06	43.14	0.81
identificada	Alteración	11.76	11.76	
	inflamatoria			
	Alteración	17.65	27.45	
	anatómica			
	Mixto	5.88	1.96	
	No aplica	17.65	15.69	

PCR proteína C reactiva

Al evaluar la antibioticoterapia empírica en el 82.4% de los pacientes del grupo de los casos (14 pacientes) el antibiótico inicial usado fue inapropiado para el cubrimiento de gérmenes BLEE, los antibióticos más comunes en el tratamiento empírico fueron cefalosporinas de primera generación (52.9%) y cefalosporinas de tercera generación (29.1%).

En la tabla 10, se muestra la relación del antibiograma entre ambos grupos. En este estudio se encontró que la mayoría de aislamientos con tipo de resistencia BLEE positivo también mostraron coresistencia en una gran proporción a las quinolonas, los aminoglucósidos y TMP-SMX.

Tabla 10. *Relación de antibiograma en ambos grupos de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio*

Antibiótico	características	Casos (%)	Controles (%)
Amikacina	Sensible	94.12	100.00
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	0.00	0.00
	NE	5.88	0.00
Cefalotina	Sensible	0.00	33.33
	Intermedio	0.00	41.18
	Resistente	100.0	23.53
	NE	0.00	1.96

Ampicilina	Sensible	0.00	33.33
	Intermedio	0.00	1.96
	Resistente	100.0	60.78
	NE	0.00	3.92
Ac nalidíxico	Sensible	11.76	49.02
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	35.29	11.76
	NE	52.94	39.22
Ceftriaxona	Sensible	0.00	98.04
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	100.00	0.00
	NE	0.000	1.96
TMP-SMX	Sensible	47.06	50.98
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	41.18	43.14
	NE	11.76	5.88
Nitrofurantoina	Sensible	64.71	90.20
	Intermedio	5.88	0.00
	Resistente	23.53	3.92
	NE	5.88	5.88
Gentamicina	Sensible	35.28	84.31
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	52.94	13.73
	NE	11.76	1.96
Ciprofloxacina	Sensible	35.29	92.16
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	58.82	5.88
	NE	5.88	1.96
Norfloxacin	Sensible	11.76	19.61
	Intermedio	0.00	0.00
	Resistente	5.88	1.96

	NE	82.35	78.43
Cefuroxime	Sensible	5.88	78.43
	Intermedio	0.00	3.92
	Resistente	76.47	0.00
	NE	17.65	17.65
Amoxicilina clavulanato	Sensible	5.88	80.39
	Intermedio	0.00	13.73
	Resistente	82.35	1.96
	NE	11.76	3.92

NE no evaluado, TMP – SM trimetoprim sulfametoxazol

Tabla 11. *Análisis bivariado características clínicas y demográficas de pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio*

	OR (IC95%)	p
Edad		
Género	1.98 (0.59 – 6.5)	0.20
Escolaridad	0.91 (0.29 – 2.88)	0.56
Convive con alguien del sector de la salud	0.71 (0.13 – 3.75)	0.51
Antecedente de ITU previo	1.68 (0.53 – 5.24)	0.27
Malformaciones de la vía urinaria	1.17 (0.38 – 3.61)	0.49
Reflujo vesicoureteral	1.73 (0.07 – 7.06)	0.63
Antecedente de enfermedad respiratoria	0.35 (0.07 – 1.4)	0.16
Antecedente quirúrgico	2.8 (0.66 – 12.08)	0.14
Antecedente de hospitalización reciente	1.0 (0.29 – 3.33)	1.00
Antecedente de hospitalización en UCIP	1.15 (0.26 – 4.94)	0.84
Uso de antibiótico en el último mes	2.7 (0.84 – 8.33)	0.07
Uso antibiótico en los últimos dos meses	2.54 (0.74 – 8.69)	0.12
Antecedente de profilaxis antibiótica	2.83 (0.66 – 12.08)	0.15
Antecedente de procedimiento del tracto urinario	1.00 (0.18 – 5.49)	0.64

Familia hospitalizada recientemente	3.12 (0.18 – 52.8)	0.44
Germen aislado <i>E coli</i>	0.27 (0.06 – 1.25)	0.10

En el análisis bivariado (tabla 11 y 12) se encontró que factores como antecedente de ITU previa, malformación de la vía urinaria, presencia de RVU, comorbilidades como enfermedad respiratoria, antecedentes quirúrgicos, hospitalización reciente, hospitalización previa en UCIP, uso de antibiótico en el último mes, o en los últimos dos meses, la profilaxis antibiótica y los procedimientos del tracto urinario no mostraron resultados estadísticamente significativos. El antecedente de enfermedad neurológica no es paramétrica y el antecedente de enfermedad cardiovascular e inmunodeficiencia no fue posible calcular por ausencia de casos.

Tabla 12. *Síntomas asociados como factores de riesgo en pacientes con infección urinaria por gérmenes Gram negativos en Clínica Infantil Colsubsidio*

	OR	p
Urgencia urinaria	0.73 (0.07 – 7.06)	0.63
Disuria	0.62 (0.15 – 2.53)	0.38
Polaquiuria	0.33 (0.03 – 2.90)	0.28
Enuresis	0.57 (0.06 – 5.30)	0.52
Tenesmo vesical	No es posible calcular por falta de datos	
Oliguria	1.00 (0.23 – 4.22)	0.62
Hematuria	1.22 (0.21 – 6.99)	0.56
Fiebre	1.82 (0.35 – 9.32)	0.37
Vomito	1.28 (0.41 – 3.94)	0.43
Taquicardia	1.68 (0.51 – 5.48)	0.28
Dolor abdominal	0.56 (0.14 – 2.27)	0.32
Dolor lumbar	1.97 (0.41 – 9.30)	0.31
Malestar general	0.54 (0.17 – 1.65)	0.21
Irritabilidad	0.79 (0.26 – 2.37)	0.44
Inapetencia	4.14 (1.06 – 16.20)	0.02

Entre los síntomas, el único que mostró resultados estadísticamente significativos como factor de riesgo para BLEE positivos es la presencia de inapetencia ($p<0,05$), el resto fueron factores no significativos.

8. Discusión

La ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia y una importante causa de daño renal a largo plazo, de ahí la gran importancia de un diagnóstico oportuno e inicio temprano y adecuado del tratamiento antimicrobiano. En los últimos años se ha reportado la alerta epidemiológica por incremento de microorganismos con diferentes patrones de resistencia entre ellos BLEE, Ampc y KPC, dentro de los uropatógenos, especialmente en *E. coli* y *Klebsiella*. Por ejemplo, Megged y colaboradores (9), describen un aumento de la incidencia de ITU-AC por gérmenes BLEE (+) de 2,8% a 3,8% en la población de Israel durante un periodo de evaluación de 10 años (2003 – 2013) y en el metaanálisis publicado recientemente por Flokas y colaboradores, en el que se incluyeron 16 estudios que reportaban datos recolectados en 18 años (1996 - 2014) se informó una prevalencia mundial agrupada del 5% de ITU por BLEE–AC (15).

Las infecciones por gérmenes productores de BLEE implican resistencia a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, agentes antimicrobianos que hoy día son la primera elección para el tratamiento empírico de infección urinaria baja y de pielonefritis aguda en nuestro medio; lo que resulta en retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana adecuada predisponiendo a mayor riesgo de complicaciones y por consiguiente mayor morbilidad asociada, larga estancia hospitalaria y aumento de los costos en salud (4,5,7).

Los factores de riesgo para infección urinaria por gérmenes BLEE positivo adquirida en el hospital y la comunidad en niños recientemente han sido estudiados a nivel mundial; sin embargo, en nuestro país no se dispone a la fecha de datos epidemiológicos suficientes sobre este tipo de uropatógenos. Este estudio de casos y controles es uno de los primeros estudios en la población infantil de Colombia que evalúa los factores de riesgo en la ITU por gérmenes BLEE adquirida en la comunidad con el objetivo de contribuir al diagnóstico y mejorar la planificación del tratamiento en estos pacientes.

En este estudio, tanto en los casos como en los controles, *E. Coli* fue el germen más frecuente aislado similar a lo descrito en la literatura mundial (5). En el grupo de los casos *E. Coli* representó el 76.5% de los aislamientos seguido por *Proteus mirabilis* 11.76% y

Klebsiella pneumoniae 5.88%, lo cual difiere de los estudios internacionales, en los cuales el segundo uropatógeno más frecuente responsable de producción de BLEE en la ITU-AC es *Klebsiella* (5,7–9). Así mismo, en varios estudios como en el publicado por *Topaloglu* y colaboradores. en 2010 (8) y por *Noam* y colaboradores en 2013 (9), se ha identificado que la infección urinaria por *K. pneumoniae* es un factor de riesgo independiente para ITU por BLEE – AC, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró ninguna diferencia entre los casos y los controles.

Los dos grupos de niños estudiados no mostraron diferencias sociodemográficas ni clínicas, se considera una población homogénea para su comparación. Llama la atención que la población de este estudio se comporta de forma diferente a otros estudios internacionales, ya que las variables evaluadas que se describen en la literatura mundial como factor de riesgo para ITU por gérmenes productores de BLEE como por ejemplo antecedente de una enfermedad subyacente, en particular las patologías neurológicas, el antecedente de hospitalización reciente, el uso de antibióticos como profilaxis para ITU o por otras indicaciones en los últimos meses, las anomalías del tracto urinario y la ITU recurrente no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de ITU-AC por gérmenes BLEE y no BLEE en nuestro estudio.

Topaloglu y colaboradores establecieron que tener una enfermedad subyacente como RVU, disfunción de la vejiga y dilatación de la pelvis renal son factores de riesgo para ITU por BLEE en los niños (8). *Dayan* y colaboradores también identificaron esta relación, encontrando que las anomalías del tracto urinario (RVU, hidronefrosis, displasia renal) y el antecedente de infección urinaria previa se asocian significativamente con gérmenes productores de BLEE–AC (9). En nuestro estudio al analizar sobre los antecedentes y las comorbilidades, más pacientes en el grupo de ITU-AC por gérmenes BLEE tenían historia de infección previa en el tracto urinario (41.2% vs. 29.4% en el grupo de ITU-AC no BLEE). En el grupo de los niños con ITU-AC BLEE (+) también fue más frecuente el antecedente de malformaciones de la vía urinaria (41.2% vs. 37.3% de los niños en el grupo de los casos). Sin embargo, no se encontraron como característica asociada al riesgo estadísticamente significativas. Vale la pena mencionar que una de las razones que podrían explicar esta situación hace referencia al posible sub diagnóstico de las malformaciones de

la vía urinaria. Si bien a los pacientes del estudio se les realizó una ecografía renal y de vías urinarias al momento del diagnóstico de la ITU, esta ayuda diagnóstica es operador dependiente y podrían existir pacientes que presentan alguna condición que no fue diagnosticada, esto sumado a la dificultad del seguimiento de los niños de nuestro estudio.

Son varios los estudios en los que se ha encontrado que el uso de antibióticos en los últimos tres meses como profilaxis para ITU (o por otra indicación) aumenta el riesgo de presentar IU por microorganismos productores de BLEE (5,9,22). Al indagar sobre el uso de antibiótico en los últimos meses, en nuestro estudio en el grupo de ITU-AC por gérmenes BLEE un mayor porcentaje de pacientes recibió profilaxis antibiótica en los meses previos (23.5% vs. 9.8% en el grupo de ITU-AC no BLEE), sin embargo, tampoco se encontró como factor de riesgo.

Cuando se ha establecido el diagnóstico de ITU por bacterias productoras de BLEE y la condición clínica del paciente ha mejorado, las opciones disponibles para el tratamiento oral son limitadas teniendo en cuenta que las infecciones causadas por este tipo de gérmenes no deben ser tratadas con antibióticos betalactámicos (distintos de los carbapenémicos). Una de las principales preocupaciones en relación con este tipo de aislamiento es su alta tasa de co-resistencia a los antibióticos no betalactámicos en particular quinolonas, trimetoprim sulfametoxazol, y aminoglucósidos. En este estudio se encontró en el grupo de ITU por BLEE-AC una resistencia del 58.8% para ciprofloxacina, 52.9% para la gentamicina y 41% para TMP-SMX. Observaciones similares han sido realizadas por otros investigadores (4,7,9). Estudios de Grecia en 2009 e Israel en 2013 informaron que la resistencia a gentamicina fue del 53.4% y del 48% respectivamente en los aislamientos BLEE positivo (4,9). Además, en Turquía fue reportado en 2012 una muy alta tasa de resistencia al TMP-SMX (83%) entre las *E. Coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE (7). Algunos estudios de evaluación de las infecciones urinarias en los niños por bacterias productoras de BLEE informan tasas de baja resistencia a nitrofurantoína entre estos uropatógenos (22), sin embargo, en nuestro estudio se observó una resistencia del 23.5% para la nitrofurantoína. Esta naturaleza de resistencia a múltiples fármacos de las bacterias productoras de BLEE puede generar problemas en el manejo de infecciones causadas por tales organismos, sumado a la alta dependencia a los carbapenémicos para el

tratamiento y a la larga estancia hospitalaria que esto conlleva.

Por otra parte, la combinación de ampicilina y un aminoglucósido son regímenes antibióticos considerados en diferentes hospitales para el tratamiento empírico de la pielonefritis aguda especialmente en la infancia temprana. Al observar la susceptibilidad antimicrobiana, en nuestro estudio se encontró que las bacterias productoras de BLEE tienen menor resistencia a la amikacina en comparación con gentamicina. Estos hallazgos se describen también por otros investigadores, quienes proponen el uso de ampicilina más amikacina en lugar de gentamicina para el tratamiento empírico de la ITU en este grupo de pacientes con riesgo de infección por gérmenes BLEE (9,22).

Para finalizar, vale la pena mencionar la creciente preocupación relacionada con el desarrollo de BLEE en bacterias entéricas de animales fuente de alimentos (aves de corral, ganado vacuno, cerdos y ovejas) relacionado con el uso intensivo de los agentes antimicrobianos en la cría de animales y el sector lácteo (36). Existen varios estudios que sugieren que estas cepas de enterobacterias resistentes a múltiples fármacos y productoras de BLEE se pueden transmitir a la población humana después del consumo de carne, leche y derivados lácteos (36–38). En un estudio realizado en los Países Bajos, se informó un elevado grado de similitud entre los genes de la *E. coli* BLEE positiva aislada en los seres humanos y en la carne de consumo (38). Así mismo, en un estudio publicado por *Hijazi* y colaboradores en 2016 realizado en Beirut en el que estudiaron la prevalencia de los portadores fecales de enterobacterias productoras de BLEE en niños sanos de la comunidad y los factores de riesgo asociados, encontraron en el análisis univariado una asociación significativa ($P < 0,05$) entre el consumo regular de productos lácteos, pollo o carne con una alta frecuencia de portadores de BLEE (39).

Los datos anteriores muestran la amenaza potencial que representan los productos alimenticios de origen animal como fuente de transmisión para enterobacterias BLEE positiva, por lo que creemos existe la necesidad de continuar con el monitoreo y la vigilancia de los antimicrobianos a diferentes niveles y que se deberían generar estudios en nuestra población que evalúen esta asociación que en futuro podrían explicar el aumento de

BLEE sin que haya mediación de los factores de riesgo descritos en la literatura mundial hasta el momento.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones potenciales. En primer lugar, en este estudio no se realizó un muestreo probabilístico por lo que los resultados no se pueden extrapolar a la población general. En segundo lugar el estudio se realizó en un solo centro médico y por lo tanto los resultados pueden reflejar los datos demográficos y los patrones de susceptibilidad a los antibióticos locales, lo que no necesariamente se aplica a otras poblaciones en nuestro país. El pequeño tamaño de la muestra puede limitar el poder del estudio para reconocer los factores de riesgo para ITU-AC por bacterias BLEE en los niños. Sin embargo, debido a que los datos en la literatura Colombiana son limitados, creemos que este informe es importante y sirve como punto de partida para futuras investigaciones. A nivel regional y local se debe continuar con las diferentes estrategias de vigilancia epidemiológica, programas de control de antibióticos y específicamente para el diagnóstico de infección de vías urinarias en niños diagnóstico temprano, seguimiento microbiológico y seguimiento que permita impactar en la recurrencia de la enfermedad y de esta manera lograr optimizar el manejo de las bacterias multirresistentes y frenar o disminuir su presentación que a la fecha representan una de las alertas mundiales de la Organización Mundial de la Salud. En consecuencia, se requiere estudios prospectivos más amplios que puedan superar estas desventajas.

9. Conclusiones y recomendaciones

En el presente estudio aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables evaluadas que se describen en la literatura como factor de riesgo para ITU por gérmenes productores de BLEE (antecedente de una enfermedad subyacente, el antecedente de hospitalización reciente, el uso de antibióticos como profilaxis para ITU o por otras indicaciones en los últimos meses, las anomalías del tracto urinario y la ITU recurrente) si se demostró una tendencia al riesgo en el grupo de ITU BLEE positiva con respecto al antecedente de infección previa del tracto urinario, malformaciones de la vía urinaria y profilaxis antibiótica.

El reconocimiento de los factores de riesgo para ITU causada por bacterias productoras de BLEE en los niños, puede ayudar en la identificación de los casos de alto riesgo y determinar nuevas políticas para el manejo adecuado de estos pacientes, sin embargo, se necesitan estudios multicentricos para identificar factores asociados en nuestra población y este informe sirve como punto de partida para futuras investigaciones.

Las recomendaciones del presente estudio son:

- El inicio de la antibioticoterapia empírica para el tratamiento de ITU debe ser guiada por los datos epidemiológicos y perfiles de resistencia local.
- Identificar los pacientes con alto riesgo de infecciones por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido puede ayudar en el inicio de una antibioticoterapia adecuada reduciendo así las complicaciones asociadas y las largas estancias hospitalarias.
- Se necesitan estudios con muestras más amplias para identificar factores asociados con ITU por gérmenes BLEE-AC en nuestra población con el fin de generar medidas de prevención para disminuir la incidencia de este tipo de infecciones y realizar intervenciones que permitan mejorar el manejo de estos pacientes.

10. Bibliografía

1. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections : diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(10):1153–64.
2. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children : the shifting paradigm. *Curr Opin*. 2013;25(1):88–94.
3. Sood A, Penna FJ, Eleswarapu S, Pucheril D, Weaver J, Wagner JC, et al. Incidence, admission rates and economic burden of pediatric emergency department visits for urinary tract infection: data from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2011. *J Pediatr Urol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;(2015). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.005>
4. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M. Resistance against broad-spectrum β -lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2381–6.
5. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;
6. Fan N, Chen H, Chen C, Ou L, Lin T, Tsai M, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2013;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.05.006>
7. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012;54:858–62.
8. Topaloglu R, Er I, Dogan BG. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:919–25.
9. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;163(5):1417–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.078>
10. Hoyos Á, Serna L, Ortiz G. Infección urinaria adquirida en la comunidad en

- pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica Urinary tract infection acquired in the community in pediatric patients: Infectio. 2012;16(574):94–103.
11. Coy A, Galindo A, Quijano C, Rodríguez Y. Caracterización de la población con diagnóstico de infección del tracto urinario en la Clínica Infantil Colsubsidio de enero a junio de 2013, Bogotá, Colombia. 2013.
 12. Srivastava RN, Vasudev AS. Urinary tract infections — current management. Apollo Med [Internet]. Indraprastha Medical Corporation Ltd.; 2011;8(4):270–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0976-0016\(11\)60004-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0976-0016(11)60004-5)
 13. Morello W, Scola C La, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children American Academy of Pediatrics. Pediatr Nephrol. 2016;31:1253–65.
 14. Jadresic LP. Diagnosis and management of urinary tract infections in children. Paediatr Child Health (Oxford). 2010;20(6):274–8.
 15. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and. J Infect [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.07.014>
 16. Salas P, Barrera P, González C, Zambrano P, Salgado I, Quiroz L, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la Infección Urinaria en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2012;83(3):269–78.
 17. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD, Becknell B, Schober M, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. Expert Rev. 2016;7210(August):81–90.
 18. Nijman RJM, Radmayr C, Tekgu S. Urinary Tract Infections in Children: EAU / ESPU Guidelines. Eur Assoc Urol. 2015;67:546–58.
 19. NICE. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management. 2007.
 20. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric Urinary Tract Infections. Emerg Med Clin NA [Internet]. Elsevier Inc; 2011;29(3):637–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2011.04.004>
 21. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing

- Enterobacteriaceae in Children : Old Foe , Emerging Threat. *Healthc Epidemiol.* 2015;1–9.
22. Aksu NU, Ekinci Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int.* 2016;
 23. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol.* 2009;85(1):11–9.
 24. Rondon Mi, Rondon A. Infeccion del tracto urinario. 2011.
 25. Stephens GM, Woxland H. Evaluation and Management of Urinary Tract Infections in the School-Aged Child. *Prim Care Clin Off Pract [Internet]. Elsevier Inc;* 2015;42(1):33–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2014.09.007>
 26. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum Beta-Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–86.
 27. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:52–9.
 28. Jadresi L. Urinary tract infections in children. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2013;24(7):289–92.
 29. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin NA [Internet]. Elsevier Inc;* 2015;42(4):519–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.011>
 30. Melbourne TRCH. Urinary Tract Infection Guideline. 2014.
 31. Village EG. 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(3):594–611.
 32. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; Twenty-Second Informational Supplement. 2012.
 33. Pujol M. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;21(2):69–71.
 34. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Dincer E, Pelit S. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing

- bacteria in children. Scand J Infect Dis. 2011;(January):339–43.
35. Echeverri CV, Serna-higuaita LM, Serrano AK, Ochoa-garcía C, Rosas LR, Bedoya M, et al. Profile resistance of pathogens causing urinary tract infection in the pediatric population , and antibiotic treatment response , at a University Hospital 2010-2011. Colomb Med. 2014;45(57):39–44.
36. Pehlivanlar Önen S, Aslantaş Ö, Şebnem Yilmaz E, Kürekci C. Prevalence of β -Lactamase Producing Escherichia coli from Retail Meat in Turkey. J Food Sci. 2015;80(9):2023–9.
37. Bhoomika, Shakya S, Patyal A, Gade NE. Occurrence and characteristics of extended-spectrum β -lactamases producing Escherichia coli in foods of animal origin and human clinical samples in Chhattisgarh, India. Vet World [Internet]. 2016;9(9):996–1000. Available from: <http://www.veterinaryworld.org/Vol.9/September-2016/13.html>
38. Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-spectrum β -lactamase genes of Escherichia coli in chicken meat and humans, the Netherlands. Emerg Infect Dis. 2011;17(7):1216–22.
39. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae in healthy children and associated risk factors. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. BioMed Central; 2016;15(1):3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4731960&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Anexos

14.1 Formato de recolección de datos

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

Cohorte Infeccion del Tracto Urinario Clinica Infantil Colsubsidio

Criterio de Inclusión.

- Pacientes hospitalizados en la Clínica Infantil Colsubsidio con
- Edad: Niños entre 0 y 18 años
- Urocultivo positivo según técnica de recolección

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que sus acudientes no firmen el consentimiento informado

I. Información del Paciente

Identificación

Edad años mesesGénero Masc ☐ Fem ☐Teléfono Celular Escolaridad NA ☐ Guardería ☐ Jardín ☐ Colegio ☐Grupo sanguíneo Peso KgOcupación Padre Alguien conviva con paciente Si ☐Madre personal de la Salud NO ☐

II. Antecedentes Generales del Paciente

Patológicos:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	
Quirúrgicos:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	
Alérgicos:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	
Traumáticos:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	
Transfusiones:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	
Otros:	Si ☐	No ☐	No sabe ☐	

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

III. Antecedentes Específicos	
Hospitalizaciones: Ha estado hospitalizado? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Hace cuanto? (meses)	< 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 a 6 ☐ > 6 ☐
Cuanto tiempo duro? (días)	0 a 5 ☐ 6 a 10 ☐ 10 a 15 ☐ > 15 ☐
Requirió UCIP?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐
Diagnóstico de la Hospitalización? _____	
Recibió antibiótico?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐ Cual? _____
Uso Antibióticos: Ha recibido antibióticos en el último mes? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Causa _____	
Nombre Antibiótico 1 _____	
Nombre Antibiótico 2 _____	
Nombre Antibiótico 3 _____	
Por cuanto tiempo lo tomo? (días)	< 5 ☐ 6 a 10 ☐ > 10 ☐
Uso Antibióticos: Recibió antibiótico en los últimos 2 meses? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Causa _____	
Nombre Antibiótico 1 _____	
Nombre Antibiótico 2 _____	
Nombre Antibiótico 3 _____	
Por cuanto tiempo lo tomo? (días)	< 5 ☐ 6 a 10 ☐ > 10 ☐
ITU: Ha presentado ITU? Si ☐ No ☐ Cuantas? _____	
Hace cuanto? (días)	< 10 ☐ 11 a 30 ☐ 30 a 60 ☐ > 60 ☐
Cuantos eventos en el último año?	0 ☐ 1 a 3 ☐ 4 a 6 ☐ > 6 ☐
Recibe profilaxis?	Si ☐ No ☐ Cual? _____
Via Urinaria: Han realizado un procedimiento en el tracto urinario?	
Si ☐ No ☐ Cual? _____	
Hace cuanto? (días)	< 10 ☐ 11 a 30 ☐ 30 a 60 ☐ > 60 ☐
Cuantos eventos en el último año?	0 ☐ 1 a 3 ☐ 4 a 6 ☐ > 6 ☐
Malformaciones: Tiene el niño alguna malformación del tracto urinario?	
Si ☐ No ☐ Cual? _____	
Fimosis: Tiene el paciente fimosis? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Retrae fácilmente el prepucio?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐
Se le forma una "bolsa" al orinar?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐
Queda con goteo al terminar?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

Familiares: Familiar que conviva con el paciente ha estado hospitalizado en el último mes? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Cuanto tiempo duro? (días) 0 a 5 ☐ 6 a 10 ☐ 10 a 15 ☐ > 15 ☐	
Requirió UCIP? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Uso Antibióticos: Algún familiar que conviva con el paciente recibió antibióticos en el último mes? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Nombre Antibiótico 1	No sabe ☐
Nombre Antibiótico 2	
Nombre Antibiótico 3	
Por cuanto tiempo lo recibió? (días)	< 5 ☐ 6 a 10 ☐ > 10 ☐
Algún familiar que conviva con el paciente recibió antibiótico en los últimos 2 meses? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Nombre Antibiótico 1	No sabe ☐
Nombre Antibiótico 2	
Nombre Antibiótico 3	
Por cuanto tiempo lo recibió? (días)	< 5 ☐ 6 a 10 ☐ > 10 ☐

IV. Revisión por Sistemas	
Control esfínteres Si ☐ No ☐ NS ☐	Edad años
Maniobras retención Si ☐ No ☐ NS ☐	Higiene asistida Si ☐ No ☐ NS ☐
Vaciamiento vesical Cuantas al día?	Adecuada higiene en las niñas? Si ☐ No ☐ NS ☐
Nicturia Si ☐ No ☐ NS ☐	Se sienta adecuadamente en la tasa? Si ☐ No ☐ NS ☐
Urgencia urinaria Si ☐ No ☐ NS ☐	
Goteo Postmicción Si ☐ No ☐ NS ☐	
Tipo de deposiciones 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 	Estreñimiento Si ☐ No ☐ NS ☐ Diarreas frecuentes Si ☐ No ☐ NS ☐ Macro heces Si ☐ No ☐ NS ☐

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

V. Evento Infeccioso Actual													
Diagnostico de ingreso? _____						CIE10							
Había consultado antes? Si ☐ No ☐ NS ☐													
Síntomas urinarios													
Urgencia urinaria	Si	☐	No	☐	NS	☐	Tenesmo vesical	Si	☐	No	☐	NS	☐
Disuria	Si	☐	No	☐	NS	☐	Oliguria	Si	☐	No	☐	NS	☐
Polaquiuria	Si	☐	No	☐	NS	☐	Hematuria	Si	☐	No	☐	NS	☐
Enuresis	Si	☐	No	☐	NS	☐	Otros Cuales?	_____					
Síntomas sistémicos													
Fiebre	Si	☐	No	☐	NS	☐	Dolor lumbar	Si	☐	No	☐	NS	☐
Vomito	Si	☐	No	☐	NS	☐	Malestar general	Si	☐	No	☐	NS	☐
Taquicardia	Si	☐	No	☐	NS	☐	Irritabilidad	Si	☐	No	☐	NS	☐
Dolor abdominal	Si	☐	No	☐	NS	☐	Inapetencia	Si	☐	No	☐	NS	☐
Otros Cuales? _____													
VI. Paraclínicos Iniciales													
Reporte	1	☐	< 10.000	Funcion	Creatin.	Si	☐	No	☐	Cuanto?	_____		
Hemograma	2	☐	10.000 - 20.000	Renal	BUN	Si	☐	No	☐	Cuanto?	_____		
(Leucocitos)	3	☐	> 20.000										
Reactantes	PCR	Si	☐	No	☐	Cuanto?	_____	Unidad	_____				
fase aguda	VSG	Si	☐	No	☐	Cuanto?	_____	Unidad	_____				
Fecha Recoleccion Uroanálisis													
Procedencia de la muestra		Ambulatorio		☐	Hospitalario		☐						
Método de Recolección		Espontaneo		☐	Sonda Vesical		☐						
Uroanálisis		Bolsa		☐	Punción Supra Pubica		☐						
Uroanálisis		Densidad		_____	Nitritos		Pos	☐	Neg	☐			
		pH		_____	Leucocituria		0 a 5	☐	6 a 15	☐	> 15	☐	
		Estereosas leucocitarias		Si	☐	No	☐	Hematuria		Si	☐	No	☐
Gram de orina		Bacilos Gram Neg		☐	Hemocultivos		Si	☐	No	☐			
		Bacilos Gram Pos		☐	Reporte		_____						
		Muestra Contaminada		☐									
		Otros		_____									

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

VII. Reporte Urocultivo					
Urocultivo Inicial	Positivo ☐	Negativo ☐	Fecha D D M M A A		
Germen Aislado _____	BLEE	Si ☐	No ☐	AmpC	Si ☐ No ☐
	Sensible	Intermedio	Resistente	No Evaluado	
Amikacina	☐	☐	☐	☐	
Cefalotina	☐	☐	☐	☐	
Ampicilina	☐	☐	☐	☐	
Ac. Nalidixico	☐	☐	☐	☐	
Ceftriaxona	☐	☐	☐	☐	
TMP/SX	☐	☐	☐	☐	
Nitrofurantoina	☐	☐	☐	☐	
Gentamicina	☐	☐	☐	☐	
Ciprofloxacina	☐	☐	☐	☐	
Norfloxacina	☐	☐	☐	☐	
Cefuroxime	☐	☐	☐	☐	
Clavulin	☐	☐	☐	☐	
Otro _____	☐	☐	☐	☐	
Urocultivo de Control	Positivo ☐	Negativo ☐	Fecha D D M M A A		
Germen Aislado _____	BLEE	Si ☐	No ☐	AmpC	Si ☐ No ☐
	Sensible	Intermedio	Resistente	No Evaluado	
Amikacina	☐	☐	☐	☐	
Cefalotina	☐	☐	☐	☐	
Ampicilina	☐	☐	☐	☐	
Ac. Nalidixico	☐	☐	☐	☐	
Ceftriaxona	☐	☐	☐	☐	
TMP/SX	☐	☐	☐	☐	
Nitrofurantoina	☐	☐	☐	☐	
Gentamicina	☐	☐	☐	☐	
Ciprofloxacina	☐	☐	☐	☐	
Norfloxacina	☐	☐	☐	☐	
Cefuroxime	☐	☐	☐	☐	
Clavulin	☐	☐	☐	☐	
Otro _____	☐	☐	☐	☐	

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

VIII. Estudios Complementarios					
Ecografia: Durante el episodio actual?		Si ☐ No ☐	Fecha		
Se realizó institucionalmente?		Si ☐ No ☐			
Normal	☐	Alt. Anat.	☐		
Alt. Inflam.	☐	Mixto	☐		
Gamagrafia: Durante el episodio actual?		Si ☐ No ☐	Fecha		
Normal	☐	Alt. Anat.	☐		
Alt. Inflam.	☐	Mixto	☐		
Cistouretrografia: Durante episodio actual?		Si ☐ No ☐	Fecha		
Normal	☐	RVU I	☐	RVU II	☐
RVU III	☐	RVU IV	☐	RVU V	☐
		Otros			

IX. Manejo episodio actual	
Manejo antibiótico:	
Nombre genérico	Dosis
Frecuencia	Via Admon.
Días administrados	
Cambio antibiótico	Si ☐ No ☐
Causa del cambio	
Nombre genérico	Dosis
Frecuencia	Via Admon.
Días administrados	
Manejo ambulatorio	
Nombre genérico	Dosis
Frecuencia	Via Admon.
Días administrados	

X. Seguimiento a la semana	
Manejo antibiótico	
Completo el tratamiento?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐
Cuántos días tomo el medicamento en casa?	
Recibe profilaxis?	Si ☐ No ☐ No sabe ☐ Cual?
Que marca es el medicamento que recibió?	
Síntomas Ha presentado algún síntoma sistémico o urinario?	
Si ☐ No ☐ Cual?	

Formato de Reporte de Caso

Consecutivo

XI. Seguimiento al mes	
Ha consultado a urgencias? Si ☐ No ☐	Fecha
Diagnostico _____	
Le formularon antibiótico? Si ☐ No ☐ No sabe ☐	
Que antibiótico recibió? _____	
Que marca es el medicamento que recibió? _____	
Por cuanto tiempo lo recibió? _____	
Como se lo administró? (Dosis) _____	
Síntomas Ha presentado algun síntoma sistémico o urinario?	
Si ☐ No ☐ Cual? _____	

Fecha de diligenciamiento _____

Nombre de quien diligencia _____

Fecha en la que se alimento la base de datos _____

Nombre de quien alimento la base de datos _____

14.2 Carta aprobación comité de ética



Bogotá, octubre 30 de 2015

Doctores:

Élida Mercado
Residente de Pediatría
Universidad del Rosario

Andrés Galindo
Médico Pediatra
Clínica Infantil Colsubsidio

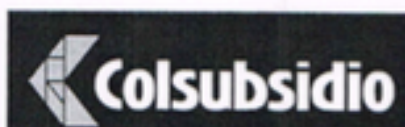
En reunión ordinaria del Comité de Bioética según el acta número 155 del día 14 de abril del 2015, se evaluó el proyecto de investigación ***"Factores de riesgo asociados a la presencia de Bacterias Gram negativas BLEE positivas en Infecciones del Tracto Urinario adquirida en la comunidad en la Población Pediátrica"***, presentado como proyecto de grado.

En la reunión se determinó lo siguiente:

- El trabajo tiene un adecuado diseño metodológico.
- No representa riesgos para la población estudiada.
- Es beneficioso tanto para pacientes como para los servicios de salud.
- Se ha hecho explícito un compromiso de confidencialidad sobre la información de los pacientes.
- Cumple con requisitos metodológicos, al igual que de pertinencia y viabilidad.

Por lo anterior el comité da el aval para la realización del trabajo en la Clínica Infantil Colsubsidio.

Les deseamos muchos éxitos en la elaboración de la investigación propuesta, estaremos atentos para prestarle la colaboración que desee, esperando que una vez concluido el estudio presente una copia del trabajo a esta oficina.



Les recordamos su compromiso de dar créditos –en el informe final y en las publicaciones que sobre el mismo se realicen– al Centro de Investigación en Salud.

Ana Isabel Rosselli

Presidente del comité de bioética (e).

Copia: CINCO, archivos del comité