



**INFECCIÓN URINARIA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN PEDIATRÍA:  
ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS EN UNA INSTITUCIÓN EN  
BOGOTÁ (2018-2022)**

**AUTORA:**

Carolina Casas Certain

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de:  
PEDIATRA

BOGOTÁ- COLOMBIA

2023

**INFECCIÓN URINARIA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN PEDIATRÍA:  
ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS EN UNA INSTITUCIÓN EN  
BOGOTÁ (2018-2022)**

**Autora:**

Carolina Casas Certain

**Tutor temático:**

Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Pediatra, Infectólogo - Clínica Infantil Colsubsidio

Dr. Juan Pablo Londoño

Pediatra, Infectólogo - Clínica Infantil Colsubsidio

**Tutor metodológico:**

Dr. Daniel Alejandro Buitrago Medina

Epidemiólogo - Universidad del Rosario

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
POSGRADO DE PEDIATRÍA  
Bogotá D.C.- Colombia

2023

### **Identificación del proyecto**

Institución académica: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: **INFECCIÓN URINARIA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN PEDIATRÍA: ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS EN UNA INSTITUCIÓN EN BOGOTÁ (2018-2022)**

Instituciones participantes: Clínica Infantil Colsubsidio

Tipo de investigación: Estudio observacional de cohorte histórica realizado en la Clínica Infantil Colsubsidio

Investigador principal: Carolina Casas Certain

Asesor clínico o temático: Iván Felipe Gutiérrez Tobar, Juan Pablo Londoño

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina

## **Nota de responsabilidad institucional**

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

## **Resumen**

**Antecedentes:** La resistencia antibiótica en el tratamiento de vías urinarias (IVU) en la población pediátrica es una problemática de interés en salud pública. En la literatura no se han establecido con claridad factores de riesgo asociados a la generación de resistencia antibiótica en caso de recurrencia de IVU. Se plantea necesario determinar la existencia de asociación entre estos factores de riesgo y la resistencia antibiótica para reevaluar el manejo clínico en estos pacientes.

**Metodología:** Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo. Se incluyeron 56 pacientes con episodios de recurrencia de IVU que consultaron a una institución de atención pediátrica entre los años 2018 y 2022. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de factores de riesgo y uso de antibiótico en el primer episodio de IVU. Se llevaron a cabo análisis bivariados y de regresión logística binominal para establecer asociaciones de las variables con la resistencia antibiótica.

**Resultados:** Los datos fueron altamente heterogéneos. La edad varió entre 1 – 171 meses (mediana 13.5, RIC 36.3). El 25% de los pacientes presentó aumento de resistencia antibiótica durante la recurrencia y una mayor prevalencia en mujeres. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables. Se sugiere reiniciar el tratamiento previo en caso de recurrencia y no se recomienda aumentar el espectro antibiótico sin indicación clínica.

**Conclusión:** A pesar de limitaciones, no se encontraron factores relacionados con resistencia antibiótica entre episodios. En el marco del uso racional de antibióticos, se sugiere iniciar empíricamente el mismo antibiótico del primer episodio en caso de recurrencia.

**Palabras claves:** Infección de vías urinarias, recurrencia, resistencia antibiótica, uso racional de antibióticos, población pediátrica.

## **Abstract**

**Background:** Antibiotic resistance in the treatment of urinary tract infections (UTIs) in the pediatric population is a public health concern. The literature has not clearly established risk factors associated with the development of antibiotic resistance in cases of recurrent UTIs. It is deemed necessary to determine the existence of an association between these risk factors and antibiotic resistance to reassess the clinical management of these patients.

**Methodology:** A retrospective observational analytical cohort study was conducted. 56 patients with episodes of UTI recurrence who consulted a pediatric care institution between 2018 and 2022 were included. A descriptive analysis of risk factor variables and antibiotic use in the first episode of UTI was conducted. Bivariate and binomial logistic regression analyses were performed to establish associations between variables and antibiotic resistance.

**Results:** Data was highly heterogeneous. Age ranged from 1 – 171 months (median 13.5, IQR 36.3). 25% of patients presented increased antibiotic resistance during recurrence and a higher prevalence in women. No statistically significant associations were found between the variables. It is suggested to restart previous treatment in case of recurrence, and it is not recommended to increase the antibiotic spectrum without clinical indication.

**Conclusion:** Despite study limitations, no factors related to antibiotic resistance were found between episodes. Within the framework of the rational use of antibiotics, it is suggested to empirically formulate the same antibiotic used in the first episode in case of recurrence.

**Keywords:** Urinary tract infection, recurrence, antibiotic resistance, rational use of antibiotics, pediatric population.

## Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	13
1.1 Planteamiento del problema .....	13
1.2 Justificación .....	14
<b>2. Marco Teórico</b> .....	17
2.1. Generalidades .....	17
2.2. Epidemiología .....	17
2.3. Microbiología.....	18
2.4. Factores de Riesgo.....	21
2.4.1. Infección de vías urinarias.....	21
2.4.2. Infección de vías urinarias recurrente .....	22
2.4.3. Resistencia antibiótica.....	24
2.5. Diagnóstico .....	30
2.5.1. Manifestación clínicas .....	30
2.5.2. Paraclínicos.....	31
2.6. Tratamiento .....	33
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	37
<b>4. Objetivos</b> .....	37
4.1 Objetivo general.....	37
4.2 Objetivos específicos .....	37
<b>5. Metodología</b> .....	38
6.1 Tipo y diseño de estudio .....	38
6.2 Población y muestra.....	38
6.2.1. Población.....	38
6.2.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	39
<b>Criterios de inclusión:</b> .....	39
<b>Criterios de exclusión:</b> .....	39
6.2.3. Muestreo.....	39
6.2.4. Tamaño de la muestra .....	40
6.3 Definición y operacionalización de variables: .....	40
6.3.1 Definición de las variables .....	40
6.4.2 Operacionalización de variables.....	44
6.4 Control de sesgos y errores.....	49

6.5	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i> .....	50
6.6	<i>Plan análisis de datos</i> .....	50
6.7	<i>Alcances y límites de la investigación</i> .....	52
<b>6.</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	54
<b>7.</b>	<b>Resultados</b> .....	55
7.1.	<i>Análisis descriptivo</i> .....	55
7.1.1.	Caracterización poblacional .....	55
7.1.2.	Caracterización de las variables de diagnóstico y tratamiento .....	58
7.1.3.	Caracterización de la variable de desenlace .....	60
7.2.	<i>Análisis bivariado</i> .....	64
7.3.	<i>Análisis de regresión</i> .....	66
<b>8.</b>	<b>Discusión</b> .....	72
<b>9.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	75
<b>10.</b>	<b>Referencias</b> .....	76

## Índice de tablas

Tabla 1 – Patógenos causales de IVU .....	19
Tabla 2 – Resistencia natural de las enterobacterias .....	20
Tabla 3 – Resistencia adquirida de las enterobacterias .....	20
Tabla 4 – Factores de riesgo para IVU y cicatrices renales.....	21
Tabla 5 – Manifestaciones frecuentes en la disfunción vejiga-intestino .....	23
Tabla 6 – Perfiles de resistencia de aislamientos de uropatógenos .....	27
Tabla 7 – Apartado de predictores de resistencia de antibióticos de uso frecuente en IVU (uso previo de antibiótico).....	28
Tabla 8 – Manifestaciones clínicas según localización de la infección .....	31
Tabla 9 – Urocultivo: Métodos de recolección e interpretación .....	32
Tabla 10 – Operacionalización de variables.....	44
Tabla 11 – Frecuencia general de factores de riesgo.....	56
Tabla 12 - Edad y frecuencias de variables sociodemográficas discriminadas por sexo .....	56
Tabla 13 - Frecuencia de aislamiento de microorganismos en ambos episodios .....	58
Tabla 14 - Frecuencias de uso de antibióticos en el tratamiento empírico y etiológico de ambos episodios.....	59
Tabla 15 - Discriminación de las frecuencias de variables sociodemográficas, factores de riesgo y cambio de localización de la infección de vías urinarias entre episodios frente a la variable de resistencia antibiótica.....	60
Tabla 16 - Resumen de microorganismos y antibióticos utilizados para los casos positivos de estudio (n = 14).....	63
Tabla 17 - Análisis de asociación de las variables propuestas con relación a la variable “Resistencia antibiótica”.....	64
Tabla 18 - Análisis de asociación de las nuevas variables con relación a la variable “Resistencia antibiótica” .....	65
Tabla 19 – Modelos discriminados por subgrupos de variables y las medidas de ajuste de los modelos.....	67

Tabla 20 – Modelo de regresión binomial seleccionado (# 6) y las medidas de ajuste del modelo .....	69
Tabla 21 - Prueba Ómnibus de Razón de Verosimilitud del Modelo # 6.....	69
Tabla 22 - Análisis de coeficientes del Modelo # 6 .....	70
Tabla 23 - Estadísticas de Colinealidad del Modelo # 6 .....	71

## Índice de figuras

Figura 1 - Histograma de dispersión de la edad de los pacientes incluidos .....	55
Figura 2 - Cambios en el patrón de resistencia antibiótico entre grupos según el patrón de resistencia presentado en el Episodio 1 .....	62

## Índice de abreviaciones

**AIC:** Criterio de información de Akaike.

**IC:** Intervalo de confianza.

**IVU:** Infección de vías urinarias.

**MIC:** Concentración inhibitoria mínima

**OR:** Odds Ratio o Razón de probabilidades.

**p:** Valor de probabilidad.

**RIC:** Rango intercuartílico.

**RVU:** Reflujo vesico-ureteral.

**TMP-SMX:** Trimetoprim + Sulfametoxazol

**VIF:** Factor de inflación de la varianza.

## 1. Introducción

### 1.1 Planteamiento del problema

La infección de vías urinarias (IVU) afecta aproximadamente al 2.5% de la población pediátrica anualmente, y se estima que al menos el 1% de los niños y el 5% de las niñas experimentan al menos un episodio de infección durante su infancia (1). Esta condición representa una causa significativa de morbilidad aguda y patologías crónicas en la población pediátrica, subrayando la importancia de un tratamiento oportuno y preciso, dada la necesidad de utilizar antibióticos y la presión resultante sobre la flora bacteriana normal (2). Es crucial destacar que entre el 30% y el 50% de los niños experimentan episodios recurrentes, incrementando así el riesgo de secuelas y resistencia antibiótica (3). Por tanto, es esencial conocer la prevalencia local de los microorganismos involucrados y el porcentaje de resistencia a los antibióticos más comúnmente utilizados para garantizar un manejo antibiótico apropiado y prevenir complicaciones graves en el futuro.

La resistencia antibiótica representa un desafío complejo y multifactorial para la salud pública (4). El aumento de la resistencia y las deficiencias en su control conllevan tratamientos antibióticos prolongados, hospitalizaciones prolongadas, limitación de opciones terapéuticas futuras y un aumento de los costos de atención médica (5). Uno de los factores que contribuye a la resistencia antibiótica es el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, cuyo empleo en infecciones urinarias debería reservarse para pacientes con patologías complicadas y factores de riesgo, según las directrices nacionales e internacionales (6). Según la literatura, los factores de riesgo que podrían contribuir al aumento de la resistencia incluyen reflujo vesicoureteral, malformaciones genitourinarias, hospitalización reciente y el uso de antibióticos previos y profilaxis antibiótica (2,7,8).

En la práctica clínica, es común asociar el uso previo de antibióticos con la necesidad de un manejo antimicrobiano de mayor espectro en episodios posteriores de infección (6). Las cefalosporinas de primera generación son la elección empírica para el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, a pesar de una susceptibilidad reducida que alcanza hasta el 40% de los casos (9). Se observa con frecuencia que, en niños que han recibido tratamiento con estos antibióticos, se implementa un manejo empírico con antibióticos de mayor espectro ante un

nuevo episodio de infección urinaria, a pesar de la falta de evidencia sólida sobre la aparición de resistencia antibiótica en estos casos. La literatura describe la inducción de resistencia, particularmente en aislamientos con patrones cromosómicos de resistencia tipo AmpC inducible, como *Serratia* spp, *Citrobacter*, *Enterobacter*, entre otros; sin embargo, estos aislamientos no son los más comunes en infecciones de vías urinarias no complicadas en pediatría (2,8,10).

Hasta la fecha, no existen estudios en pediatría que caractericen los patrones de resistencia y su asociación con el uso previo de antibióticos y factores de riesgo en la población pediátrica con infecciones de vías urinarias. Por ende, se desconoce la pertinencia e indicación del uso de antibióticos de amplio espectro basándose únicamente en el antecedente de uso previo de antibióticos.

## *1.2 Justificación*

El incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro ha traído consigo un crecimiento exponencial de las tasas de resistencia antibiótica, prolongando las estancias hospitalarias y requiriendo la colocación de dispositivos para su administración, entre otros aspectos. Estas estancias prolongadas generan una mayor morbilidad en los pacientes pediátricos, exponiéndolos al riesgo de infecciones nosocomiales y las consecuencias físicas y emocionales asociadas al tiempo de hospitalización.

Además, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro limita las opciones de tratamiento para futuras infecciones en estos pacientes, resultando en infecciones urinarias recurrentes que aumentan el riesgo de desarrollar patologías de difícil manejo y una elevada carga socioeconómica, como la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y cicatrices renales (4). Este escenario también propicia la emergencia de patógenos resistentes, generando a una mayor morbilidad, costos de salud elevados y poblaciones adultas con limitaciones funcionales en la sociedad.

Dadas las brechas en la atención médica en nuestro entorno, el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes, así como su necesidad de manejo especializado después de un proceso mórbido, se verá obstaculizado por barreras en el acceso a servicios. Es probable que los

pacientes se enfrenten a limitaciones y demoras significativas en los servicios de salud, fortaleciendo así un ciclo vicioso que resulta en una menor calidad de vida, mayor morbilidad y un aumento de los costos en salud debido a una de las patologías infecciosas más comunes en la infancia.

Aunque existe literatura robusta sobre la IVU en pediatría, no hay estudios que caractericen los patrones de resistencia y su asociación con el uso previo de antibióticos y factores de riesgo. En la práctica, es común que en pacientes con infecciones de vías urinarias y antecedentes de uso previo de antibióticos por la misma etiología, se instaure un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, careciendo de evidencia microbiológica o recomendaciones precisas.

En caso de determinarse que el uso de antibióticos previos no constituye un factor de riesgo para la generación de resistencia, se podría considerar el uso de un antibiótico de menor espectro (el mismo del episodio previo) en el nuevo episodio. Esto ofrecería vías de administración más cómodas en el ámbito ambulatorio y requeriría menor manejo intrahospitalario. Es importante aclarar que esta decisión dependerá de los factores de riesgo del paciente, su estado general al ingreso y la epidemiología local, consideraciones que se abordarán durante este estudio (2).

Por lo tanto, se vuelve imperativo conocer la probabilidad y frecuencia de aislamientos bacterianos resistentes a los antibióticos más utilizados para racionalizar el manejo antibiótico, proporcionar una atención adecuada y efectiva a los niños con recurrencias de infecciones de vías urinarias en periodos cortos de tiempo (11,12).

Con el objetivo de lograr un tratamiento oportuno y preciso, se propone el siguiente estudio para determinar los factores asociados y describir la frecuencia de resistencia antibiótica en relación con la exposición a antibióticos en los tres meses previos a un episodio de IVU no complicada. Este podría constituirse como un punto de partida para estudios posteriores que puedan modificar prácticas clínicas en beneficio de los pacientes pediátricos, orientando la mejor elección terapéutica y generando hipótesis validables en estudios prospectivos multicéntricos y analíticos, para así estandarizar el manejo antibiótico y reducir las fallas clínicas. Además, se busca establecer de manera institucional parámetros de manejo correcto

basados en la evidencia para pacientes que presenten el cuadro clínico descrito en el presente estudio.

## 2. Marco Teórico

### 2.1. Generalidades

Las IVU resultan del ascenso e invasión bacteriana desde la uretra hacia la vejiga, los uréteres y, en algunos casos, los riñones. La confirmación diagnóstica de una IVU requiere de un cultivo, en combinación con criterios clínicos y paraclínicos (10,13,14). El espectro de manifestaciones varía desde infecciones leves con síntomas irritativos urinarios, fiebre baja, bacteriuria y piuria, hasta signos de compromiso severo, como sepsis, choque, falla renal o resistencia al tratamiento. Esta presentación está condicionada por factores del paciente, la localización de la infección, la epidemiología local y las características de los patógenos involucrados (10,15,16).

Las IVU suelen clasificarse según el sitio de la infección (alta o baja) y la presencia de alteraciones funcionales o anatómicas en la vía urinaria (complicada y no complicada). En términos prácticos, se considera cistitis cuando la infección afecta la vejiga y pielonefritis cuando alcanza los riñones. La IVU complicada se asocia con anomalías estructurales o funcionales en la vía urinaria o la presencia de cuerpos extraños. Aunque estas clasificaciones son útiles en contextos académicos y teóricos, a veces pueden no reflejar completamente el manejo clínico y las implicaciones terapéuticas (1,17–19).

Otra clasificación con importantes implicaciones clínicas y el abordaje terapéutico, considera el número de episodios experimentados, ya sea el primer episodio de IVU o si se trata de una recurrencia (7, 20). La IVU recurrente se define como la aparición de síntomas urinarios después de la resolución de una IVU previa (21). Otras fuentes la definen como la presencia de  $\geq 2$  episodios de pielonefritis o un episodio de pielonefritis seguido por un episodio de cistitis, o  $\geq 3$  episodios de cistitis en un año (10,18).

### 2.2. Epidemiología

Dentro de las enfermedades bacterianas más comunes, las IVU se destacan como una de las patologías más frecuentes en Pediatría. Estudios realizados en EE.UU. estiman que las IVU representan del 5 al 14% de las consultas al servicio de urgencias pediátricas, y dentro de este grupo, el 1% de los niños y el 3 al 5% de las niñas experimentan al menos un episodio

de IVU durante su infancia, con tasas de recurrencia que llegan al 30-50% (18). En cuanto a la incidencia, las IVU afectan al 2.4%-2.65% de los niños anualmente, mostrando variaciones significativas según la edad y el sexo (22). Para los menores de un año, se reporta una incidencia del 0.7% en niñas y del 2.7% en niños, con predominio en varones menores de 12 meses debido a la mayor frecuencia de IVU en menores de 3 meses y la asociación con la fimosis fisiológica. En pacientes de 1 a 5 años, la incidencia en niñas oscila entre el 0.9% y el 1.4%, mientras que en niños va del 0.1% al 0.2%. En escolares y adolescentes, la incidencia varía entre el 0.7% y el 2.3% en mujeres y del 0.04% al 0.2% en hombres (1,10,23,24).

Las tasas de prevalencia indican que el 6 – 8% de las niñas menores de 12 meses presentan IVU, y éstas tienden a disminuir a medida que aumenta su edad (18,19). En pacientes mayores de 24 meses, la prevalencia predomina en el sexo femenino, y la capacidad de estos pacientes para referir síntomas facilita la dilucidación del foco etiológico (19,20).

### 2.3. Microbiología

La colonización e invasión bacteriana en la vía urinaria mayormente sigue una ruta ascendente desde el área periuretral y perianal hacia el tracto urinario. Sin embargo, también se registran casos menos frecuentes de diseminación hematógica y linfática (21).

*Escherichia coli* emerge como el agente causante del 80 – 90% de las IVU, tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales. Otros patógenos asociados con la infección del tracto urinario incluyen *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococo del grupo B*, *Staphylococo aureus*, *Candida* y *Salmonella* (4,10,15). La presencia de estos microorganismos está condicionada por la edad y los factores de riesgo, como se detalla en la **Tabla 1**.

*E. coli*, un bacilo Gram negativo perteneciente al grupo de las enterobacterias, coloniza la región periuretral y perianal. Puede ascender por la uretra hasta la vejiga, adhiriéndose al epitelio y desencadenando la infección. Los pilis o fimbrias (pilis tipo I y tipo II o Gal-Gal) son factores de virulencia de *E. coli* que facilitan la adhesión al epitelio urinario, la unión a receptores de la membrana celular, y la expresión de hemolisinas y antígeno capsular. Estos elementos permiten la inhibición de la actividad bactericida mediada por la cascada

inflamatoria del complemento, evitando la fagocitosis. En algunos casos, la infección por *E. coli* puede generar alteraciones en el estado general, sepsis y bacteriemia, principalmente en pacientes con inmunodeficiencia, anomalías del tracto urinario, dispositivos invasivos, entre otros (11,25,26).

**Tabla 1 – Patógenos causales de IVU**

Microorganismo	Características
<i>Escherichia coli</i>	80-90%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5-8%
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5-6% (Litiasis renal)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2% (Cateterismos frecuentes, invasión de la vía urinaria)
<i>Enterobacterias</i>	0,08-5%
<i>Staphylococo Saprophyticus</i>	1% (Adolescentes, actividad sexual)
<i>Streptococo del grupo B, Staphylococo aureus, Candida y Salmonella</i>	Epidemiología variable (Neonatos, inmunocomprometidos)

Realizado a partir de: 2013;24(3):210–216, NICE. *Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice. 2018;(October 2018):35p, Napolitano M, Ravelli A. Urinary tract infections in infants and children. Imaging Interv Urin Tract Infect Urosepsis. 2018;231–46 (10, 15).*

Sin embargo, existen mecanismos de defensa que contrarrestan a los uropatógenos, como el pH urinario, la micción frecuente, el flujo urinario y la proteína de Tamm-Horsfall, entre otros (18).

La exposición de las bacterias a los antibióticos ha resultado en el desarrollo de mecanismos de evasión y protección contra estos medicamentos, sumado a las herramientas de resistencia natural propias de los microorganismos. La constante exposición a los antibióticos amplía el espectro de los mecanismos de defensa y resistencia, lo que permite la aparición de bacterias multirresistentes y presenta desafíos en el tratamiento de las infecciones (25,27).

Debido a la distribución etiológica de las infecciones de vías urinarias, nos enfocaremos únicamente en las bacterias gram negativas y sus mecanismos de resistencia. *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Proteus* forman parte del grupo de las enterobacterias, caracterizadas por ser oxidasa negativa, reducir nitratos a nitritos y ser anaerobios facultativos. Las enterobacterias se dividen en 4 grupos según su perfil de resistencia natural (**Tabla 2**) y también pueden presentar patrones adquiridos de resistencia (**Tabla 3**). Las bacterias pueden adquirir resistencia a los antibióticos mediante elementos genéticos como los plásmidos, transposones y la transformación; de esta manera, desarrollan penicilinasas, betalactamasas de espectro ampliado y extendido, cefalosporinasas y carbapenemasas (28).

**Tabla 2 – Resistencia natural de las enterobacterias**

Grupo de enterobacterias	Patrón natural de resistencia
<b>Grupo 1:</b> <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> entérica, <i>Shigella</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multisensible.</li> </ul>
<b>Grupo 2:</b> <i>Klebsiella spp</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistente a aminopenicilinas, carboxipenicilinas e intermedio para ureidopenicilinas.</li> <li>• Betalactamasa de clase A: SHV1 Y K1.</li> </ul>
<b>Grupo 3:</b> <i>Proteus vulgaris</i> , <i>citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Providencia spp</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia spp</i> y <i>Proteus pennerii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón ampC, resistente a cefoxitin, inhibidores.</li> <li>• Sensible a cefalosporinas de cuarta generación.</li> </ul>
<b>Grupo 4:</b> <i>Yersinia enterocolitica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistente a inhibidores, aminopenicilina y cefalosporinas de primera y segunda generación.</li> <li>• Sensible a ureidopenicilinas.</li> </ul>

Tomado de: Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive 20iñón2020 of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638–45 (28).

**Tabla 3 – Resistencia adquirida de las enterobacterias**

Patrón de resistencia	Mecanismo	Resistencia
<b>BLEA (<math>\beta</math>-Lactamasas de espectro ampliado)</b>	Penicilinasas: TEM 1, TEM 2 Y SHV1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resistente:</b> Ampicilina</li> <li>• <b>Sensible:</b> inhibidores, cefalosporinas de primera generación (Sensible o resistente).</li> </ul>
<b>IRT (TEM inhibidor resistente)</b>	TEM resistente a inhibidores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resistente:</b> Ampicilina e inhibidores</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sensible:</b> cefalosporinas de primera generación</li> </ul>
<b>Penicilinas sobre expresada</b>	IRT + Penicilinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resistente:</b> Ampicilina, inhibidores y cefalosporinas de primera generación</li> </ul>
<b>BLEE (<math>\beta</math>-Lactamasas de espectro extendido)</b>	TEM, SHV, CTX-M	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resistente:</b> ampicilina, ureidopenicilinas, cefalosporinas.</li> <li>• <b>Sensible:</b> cefoxitin, ácido clavulánico, carbapenémicos</li> </ul>
<b>AMPC (serin <math>\beta</math>-Lactamasas del grupo 1 de Bush Jacoby)</b>	Serin-betalactamasas Grupo 1 de Bush-Jacoby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resistente:</b> cefoxitin, inhibidores</li> <li>• <b>Sensible:</b> cefalosporinas de cuarta generación, inhibidas por ácido borónico</li> </ul>
<b>Carbapenemasa</b>	KPC, metaloenzimas, OXA	Hidrolizan todos los $\beta$ -Lactámicos incluyendo a los carbapenémicos

Tomado de: Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(9):638–45 (28).

#### 2.4. Factores de Riesgo

Un punto clave a la hora del abordaje de la IVU en pediatría es el conocimiento de los factores de riesgo o predisponentes de IVU, recurrencia y resistencia, pues permite tomar conductas diagnósticas y terapéuticas individualizadas.

##### 2.4.1. Infección de vías urinarias

Se han descrito diversos factores asociados al riesgo de desarrollo de vías urinarias, cuya identificación y control son de gran importancia. En la **Tabla 4** se listan los factores presentados en la literatura, incluyendo los asociados a la aparición de cicatrices renales, recurrencia y peor pronóstico (10).

**Tabla 4 – Factores de riesgo para IVU y cicatrices renales**

<b>Factores de riesgo para IVU</b>	<b>Factores predisponentes de cicatrices renales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raza blanca para ambos sexos.</li> <li>• Ausencia de lactancia materna exclusiva.</li> <li>• Sexo masculino en el primer año de vida (mayor en menores de 3 meses).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflujo vesicoureteral.</li> <li>• Número de infecciones urinarias febriles.</li> <li>• Demora en el tratamiento.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo femenino a los 4 años.</li> <li>• Estreñimiento.</li> <li>• Disfunción vejiga-intestino.</li> <li>• Diagnóstico de anomalía renal.</li> <li>• RVU o enfermedad renal.</li> <li>• Hipertensión arterial.</li> <li>• Mal patrón de crecimiento.</li> <li>• IVU previa en los últimos seis meses.</li> <li>• Lesión espinal.</li> <li>• Sinequia de labios.</li> <li>• Cateterismo intermitente o persistente.</li> <li>• Historia familiar de IVU.</li> <li>• Historia familiar de reflujo vesicoureteral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformaciones obstructivas de la vía urinaria.</li> </ul>
---	---

*Tomado de: NICE. Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice. 2018;(October 2018):35p (10).*

#### 2.4.2. Infección de vías urinarias recurrente

##### a) **Disfunción del intestino y la vejiga:**

Es una condición subdiagnosticada pero común en la población pediátrica, que se caracteriza por una combinación de síntomas de la vía urinaria baja y alteraciones intestinales, como estreñimiento y/o encopresis, en pacientes sin alteraciones neurológicas.

Entre los síntomas de la vía urinaria baja se incluyen la vejiga hiperactiva asociada a nicturia, aplazamiento de la micción, vejiga hipoactiva, entre otros. Estos fenómenos favorecen la aparición de retención urinaria post-miccional, creando un entorno propicio para la replicación y adherencia bacteriana. Dos estudios longitudinales, RIVUR y CUTIE, han informado sobre las manifestaciones de los trastornos descritos y sus respectivas frecuencias, como se detalla en la **Tabla 5** (7,17,29).

Aunque el estreñimiento es un componente de la disfunción vejiga-intestino, debe considerarse también como un factor de riesgo independiente para la infección recurrente de las vías urinarias (7).

**Tabla 5 – Manifestaciones frecuentes en la disfunción vejiga-intestino**

<b>Vejiga</b>	<b>Intestino</b>
Urgencia miccional (85%)	Defecación dolorosa (39%)
Maniobras de retención urinaria (80%)	< 3 movimientos intestinales defecatorios por semana (8%)
Enuresis diurna (63%)	Estreñimiento (22%)

*Tomado de: RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med. 2014;370(25): 2367-76 (29).*

**b) Reflujo vesico-ureteral:**

El reflujo vesicoureteral (RVU) se refiere al flujo retrogrado de la orina desde la vejiga hacia los uréteres. La inserción oblicua del uréter en el triángulo vesical actúa como un esfínter funcional durante la micción, ya que no existe un esfínter anatómico que rodee la unión uretero-vesical (30). El RVU surge debido a la disfunción de este esfínter funcional y puede ser secundario a defectos congénitos o adquiridos. El reflujo de la orina puede alcanzar el riñón, causando pielonefritis y episodios recurrentes que aumentan el riesgo de daño renal, cicatrices y nefropatía por reflujo (7).

Un estudio retrospectivo informó que el reflujo vesicoureteral en sus grados IV y V se asocia con recurrencia (30). Otro estudio prospectivo de cohorte destacó una alta probabilidad de recurrencia en todos los grados de RVU, especialmente en pacientes menores de 24 meses y con antecedentes de estreñimiento (24).

**c) Colonización perianal con uro-patógenos:**

El tracto gastrointestinal y el tracto vaginal son reservorios de uro-patógenos. Un estudio realizado por Jantunen et al. demostró que la etiología de las infecciones de vías urinarias recurrentes en niños correspondía al mismo microorganismo del episodio previo. Este hallazgo sugiere la existencia de un reservorio local de las bacterias (2,31).

**d) Circuncisión:**

En pacientes menores de 3 meses que no han sido circuncidados, se observa un aumento de diez veces en la incidencia de infecciones de vías urinarias (7,17).

**e) Colonización vaginal:**

La flora vaginal normal previo a la menarquia incluye la presencia de Lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y se han descrito alteraciones y sustitución de dicha flora por bacterias entéricas (7,17).

**f) Edad:**

Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos determinó que los niños con 3 a 5 años de edad presentan mayor riesgo de recurrencia, asociado a eliminación miccional disfuncional (17).

2.4.3. Resistencia antibiótica

Determinar los factores de riesgo de resistencia no debe reemplazar el manejo dirigido con antibiograma; sin embargo, dado que el resultado de un urocultivo puede tardar de 48 a 72 horas, el inicio del tratamiento antibiótico empírico debe basarse en el juicio clínico. Considerando los siguientes factores, se podría iniciar un manejo desde la perspectiva del uso racional de antibióticos.

A partir de una búsqueda exhaustiva de la literatura realizada por los autores, se identificaron los siguientes factores asociados al riesgo de resistencia a antibióticos de bajo espectro en IVU en pediatría:

**a) Hospitalizaciones previas:**

En un estudio de casos y controles llevado a cabo en Canadá entre los años 1992 y 1994, se determinaron los factores de riesgo de resistencia a antibióticos de bajo espectro en una población pediátrica con IVU causada por E. coli. Dentro de los parámetros analizados en dicho estudio, se destacó el antecedente de hospitalización como un factor significativo (OR 4.1, 95% IC 2.2–7.4,  $p < 0.001$ ) para pacientes hospitalizados en más de dos ocasiones en un año. Se observó que los pacientes pediátricos que requirieron una o más hospitalizaciones en un año presentaban una mayor cantidad de aislamientos resistentes a Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMP-SMX) en comparación con aquellos tratados con otros antibióticos comúnmente utilizados en la práctica, como las cefalosporinas de primera generación. Este

hallazgo subraya la importancia de conocer la epidemiología local para identificar cepas resistentes y utilizar los antibióticos de manera racional (32).

**b) Disfunción vejiga-intestino:**

En el apartado anterior se explica de forma completa el término de disfunción vejiga-intestino. Su asociación con el riesgo de resistencia radica en que los pacientes presentan un vaciamiento vesical parcial, lo que facilita el crecimiento de patógenos bacterianos con distintos factores de virulencia y diversos patrones de resistencia. Esta condición, junto con la recurrencia de IVU y posiblemente el requerimiento frecuente de antibióticos, podría explicar las altas tasas de resistencia observadas en niños que cumplen los criterios para este fenómeno (29,32,33).

**c) Anomalías de la vía urinaria:**

Un estudio realizado en EEUU en el año 2015, reportó una asociación entre el antecedente de alteración anatómica de la vía urinaria y cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina (OR 1.57, 95% IC 1.03–2.41,  $p < 0.001$ ) y TMP-SMX (OR 1.86, 95% IC 1.18–2.94,  $p < 0.001$ ) (34).

Otro estudio realizado en Israel en el año 2020 expuso que las tasas de resistencia de las cefalosporinas de primera generación fueron de 8.5% en pacientes sin anormalidades de la vía urinaria versus 26.3% en pacientes con alteraciones funcionales o anatómicas ( $p = 0.01$ ). Las cefalosporinas de segunda generación presentaron tasas de resistencia de 7.5% versus 26%, respectivamente ( $p = 0.006$ ) (34).

**d) Uso de profilaxis antibiótica:**

La profilaxis antibiótica fue implementada con el propósito de prevenir la cicatrización renal y las secuelas futuras en pacientes con pielonefritis y reflujo vesicoureteral. Generalmente, se lleva a cabo con Nitrofurantoína y TMP-SMX, y las guías en todo el mundo indican que los pacientes que requieren profilaxis son aquellos con RVU, cicatriz renal, infecciones frecuentes (>2 episodios por año), neonatos con ectasia piélica, entre otros (10,30). Sin embargo, múltiples estudios publicados en las últimas dos décadas han cuestionado dichas afirmaciones (7,21,35). Se ha probado que la pielonefritis puede aparecer en ausencia de RVU y que no está directamente asociada a secuelas como enfermedad renal crónica terminal en todos los pacientes que la presentan (7).

El estudio multicéntrico aleatorizado RIVUR indicó una reducción modesta de la recurrencia de IVU en pacientes que recibieron profilaxis con TMP-SMX (29). En contraparte, un metaanálisis de 7 ensayos clínicos determinó que sí existían beneficios clínicos en los pacientes con indicación de antibiótico profiláctico (36). Es importante tener en cuenta que, aunque varios estudios han demostrado una disminución en la frecuencia de la recurrencia secundaria a la profilaxis, existen daños potenciales asociados a dicho manejo.

En varios ensayos clínicos aleatorizados, se observó que los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica tuvieron mayores tasas de resistencia antibiótica (29,37,38). Conway, et al. informaron un aumento del riesgo de infecciones resistentes en pacientes que recibieron antibiótico profiláctico en correlación con la edad del primer episodio de IVU y el resultado de la cistouretrografía miccional. Además, precisaron que los pacientes que recibieron profilaxis con cefalosporinas presentaron un mayor porcentaje de resistencia causada por bacterias productoras de beta-lactamasas (39). Aunque es posible utilizar esta opción terapéutica, el trimetoprim-sulfametoxazol sigue siendo la mejor opción para estos fines (40,41). Duffy et al. señalaron que el tiempo de exposición al manejo con TMP-SMX en un ciclo de profilaxis antibiótica determinó el riesgo de resistencia en los pacientes del estudio. Los pacientes que estuvieron expuestos por más tiempo al manejo antibiótico profiláctico presentaron menores tasas de resistencia antimicrobiana y viceversa (33).

#### **e) Exposición previa a antibiótico:**

Existe una limitación en la cantidad de estudios y una gran heterogeneidad en los resultados relacionados con la influencia del uso previo de antibióticos en el riesgo de desarrollo de resistencia, especialmente en infecciones de vías urinarias causadas por *E. coli*. Las discrepancias son notables en términos del tiempo de uso del antibiótico y los medicamentos que se han estudiado con mayor frecuencia, lo que complica la generación de conclusiones certeras sobre esta asociación.

Existe una limitación en la cantidad de estudios y una gran heterogeneidad en los resultados relacionados con la influencia del uso previo de antibióticos en el riesgo de desarrollo de resistencia, especialmente en IVU causadas por *E. coli*. Las discrepancias son notables en términos del tiempo de uso del antibiótico y los medicamentos que se han estudiado con mayor frecuencia, lo que disminuye su significancia estadística.

Es importante destacar que la amoxicilina y el TMP-SMX no forman parte del manejo empírico de la IVU en pediatría debido a sus altos porcentajes de resistencia. Sin embargo, la mayoría de los estudios consultados se centran en estos antibióticos al explorar la asociación. En nuestro medio, las cefalosporinas de primera generación son parte fundamental del arsenal para el tratamiento, y en la mayoría de los estudios revisados, no generaron tanta resistencia como otros antimicrobianos (42).

Para este estudio, se establecerá un paralelo entre las investigaciones realizadas sobre la asociación entre el uso previo de antibióticos y la resistencia, considerando la relevancia de las cefalosporinas de primera generación en el contexto local.

### 1. Asociación entre uso previo de antibiótico y resistencia

En el año 2010, Pashcke et al. realizaron un estudio retrospectivo de cohorte para evaluar el antecedente de exposición a antibióticos y la resistencia generada a los 30, 60 y 120 días antes del episodio de IVU. Éste reveló que la exposición previa a amoxicilina se asoció con resistencia a los 30 días, con un OR de 3.6 [95% IC: 1.6–8.2], y un OR de 2.8 [95% IC: 1.0–7.5] a los 60 días. Además, señalaron que la exposición en 30 días a amoxicilina estuvo relacionada con un aumento en la resistencia a cefalosporinas de primera generación (39).

Asimismo, informaron que la exposición a Amoxicilina-Clavulánico en los 30 días previos fue un factor de riesgo significativo de resistencia, con un OR de 3.9 [95% IC: 1.8–8.7]). No encontraron una asociación significativa entre la exposición a otros agentes antimicrobianos, incluyendo las cefalosporinas de primera y tercera generación, y el desarrollo de resistencia en los episodios de IVU. Los resultados de resistencia antibiótica, considerando los patógenos urinarios más comunes y los antimicrobianos descritos en la literatura, se presentan en la **Tabla 6** (39).

**Tabla 6 – Perfiles de resistencia de aislamientos de uropatógenos**

Antibiótico	Microorganismo				
	<i>E. coli</i>	<i>Proteus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Enterobacter</i>
Ampicilina	n = 195 R = 46%	n = 1 R = 2%	n = 11 R = 100%	N/A	n = 1 R = 50%

TMP-SMX	n = 63 R = 15%	n = 1 R = 2%	n = 0 R = 0%	N/A	n = 1 R = 50%
Cefalosporina de primera generación	n = 30 R = 7%	n = 4 R = 9%	n = 0 R = 0%	N/A	n = 2 R = 100%
Cefalosporina de tercera generación	n = 2 R = 1%	n = 1 R = 6%	n = 0 R = 0%	n = 195 R = 46%	n = 0 R = 0%
Amoxicilina-clavulánico	n = 72 R = 17%	n = 0 R = 0%	n = 1 R = 9%	N/A	n = 1 R = 50%

(n: muestra, R: porcentaje de resistencia en aislamientos, N/A: no se midió susceptibilidad)

Tomado de: Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(4):664–72 (40).

Shaikh et al. llevaron a cabo un análisis estadístico de los resultados obtenidos en el estudio RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux), donde identificaron predictores de resistencia antimicrobiana en IVU. Entre los factores estudiados, se incluyó el uso previo de antibióticos en los últimos 6 meses, y se evaluó la relación con la resistencia antibiótica a diferentes tipos de antibióticos, incluyendo los de bajo espectro, cefalosporinas de primera generación, TMP-SMX, Nitrofurantoína y Amoxicilina (43).

Los resultados revelaron un aumento en los patrones de resistencia a antibióticos de bajo espectro en pacientes con exposición previa a los mismos. Sin embargo, destacaron que los resultados eran inconsistentes con respecto a la tendencia de dosis-respuesta, ya que una mayor exposición no aumentó la probabilidad de resistencia. La **Tabla 7**, tomada y modificada del estudio mencionado, presenta los datos relevantes (43).

**Tabla 7 – Apartado de predictores de resistencia de antibióticos de uso frecuente en IVU (uso previo de antibiótico)**

Antibiótico		Ciclos de antibióticos en los últimos 6 meses		
		0	1	2
Antibiótico de espectro estrecho n = 755	% de	49%	57% (OR:1.62, IC 95% [1.14-2.3])	51% (OR:1.14, IC 95% [0.76-1.70])
		7%	11%	9%
Cefalosporina de primera generación				

n = 659		(OR:2.07, IC 95% [1.07-4.02])	(OR:1.55, IC 95% [0.71-3.4])
<b>Trimetoprim sulfametoxazol</b> n = 725	19%	24% (OR:1.52, IC 95% [0.97-2.37])	16% (OR:0.94, IC 95% [0.54-1.63])
<b>Nitrofurantoína</b> n = 718	6%	5% (OR:0.9, IC 95% [0.41-1.99])	5% (OR:1.14, IC 95% [0.76-1.70])
<b>Amoxicilina</b> n = 729	44%	48% (OR:1.44, IC 95% [1.01- 2.07])	43% (OR:1.14, IC 95% [0.48-2.35])

*Tomado de: Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. J Pediatr. 2016;171:116–21*

Además, hay estudios que han evaluado la exposición frecuente a tratamientos antibióticos en el servicio de urgencias, especialmente para infecciones distintas a las de las vías urinarias. Las infecciones del tracto respiratorio, como la otitis media aguda, representan una carga significativa en las consultas a los servicios de urgencias. La exposición repetida a antibióticos en estas situaciones se denomina "acumulativa" en cuanto a la presión selectiva sobre las bacterias, tanto patógenas como no patógenas, lo que puede alterar la flora intestinal y, consecuentemente, el tracto urinario. No obstante, aún no se ha logrado establecer un periodo de tiempo exacto en el que se generen estos patrones en relación con los antibióticos de uso común en las IVU en pediatría (32,39,44).

## **2. No asociación entre uso previo de antibiótico y resistencia**

Eremenko et al. indicaron en su estudio, realizado en pacientes en seguimiento ambulatorio con IVU, que no se observaron diferencias en la frecuencia de resistencia antibiótica entre aquellos que habían recibido antibióticos en los últimos dos años. Frente a la correlación entre la recurrencia de los episodios y la resistencia bacteriana, las cefalosporinas de primera generación presentaron un 10.6% de resistencia y un 89.4% de cepas sensibles ( $p = 0.79$ ). Por otro lado, en cuanto a las cefalosporinas de segunda generación, se informó un 10.7% de resistencia y un 88% de cepas sensibles ( $p = 0.54$ ) (34).

Además, Brosh-Nissimov et al. establecieron que la prescripción de antibióticos durante un período mayor a 6 meses no generaba ninguna repercusión en el aumento de la resistencia antibiótica en los pacientes con seguimiento ambulatorio (45). Un estudio sobre la profilaxis antibiótica y la resistencia determinó que no existe asociación entre la resistencia y la exposición "no profiláctica" de antibióticos en los 30 días previos a un episodio recurrente de IVU (33).

## 2.5. Diagnóstico

Para diagnosticar una IVU es fundamental contar con el aislamiento en urocultivo de 1 o más patógenos urinarios, con el adecuado método de recolección, asociado a criterios clínicos y paraclínicos.

### 2.5.1. Manifestación clínicas

La presentación de las infecciones de vías urinarias depende principalmente de la edad de los pacientes y también del sitio de infección.

#### a) Edad:

Los niños menores de dos meses pueden manifestar síntomas inespecíficos como falla del medro, diarrea, irritabilidad, letargia, fiebre, ictericia y orina fétida, entre otros. Ante la sospecha de una infección cuyo origen debe determinarse, es imperativo realizar estudios de orina, ya que constituye un foco común de enfermedad (10).

En el caso del síndrome febril sin foco en lactantes, el enfoque incluye la investigación de IVU, ya que el foco urinario representa alrededor del 5% de estos pacientes febriles. Además, es común encontrar síntomas como vómito, anorexia, irritabilidad, sensibilidad suprapúbica, pañales fétidos y, en algunos casos, hematuria macroscópica (1).

A partir de la edad preescolar, la fiebre y el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes. También son comunes los síntomas irritativos urinarios (disuria, polaquiuria, tenesmo, urgencia miccional e incontinencia). La enuresis diurna en la IVU presenta una mayor prevalencia en comparación con los pacientes sin infección. Sin embargo, no se debe descartar la presencia de un síndrome de eliminación disfuncional (8,10).

### **b) Sitio de infección:**

El término cistitis hace referencia a la infección en la vía urinaria alta (vejiga) y la pielonefritis se refiere a la infección en la vía urinaria superior (uréteres y riñón). Las manifestaciones y características propias de cada cuadro se explican en la **Tabla 8** (8,10).

**Tabla 8 – Manifestaciones clínicas según localización de la infección**

<b>Cistitis</b>	<b>Pielonefritis</b>
Disuria, polaquiuria, urgencia miccional, orina turbia, molestias abdominales bajas	Fiebre, compromiso del estado general, decaimiento, dolor abdominal, dolor lumbar, vómito, inadecuada tolerancia a la vía oral

*Tomado de: NICE. Urinary tract act infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice. 2018;(October 2018):35p (8,10).*

Durante el abordaje inicial de los pacientes con IVU, es crucial indagar sobre todos los síntomas previamente mencionados, haciendo énfasis en la intensidad y duración de la fiebre, los síntomas urinarios, las enfermedades recientes, los antibióticos utilizados, el estreñimiento y los síntomas urinarios crónicos (como incontinencia fecal o vesical, frecuencia y urgencia miccional). Asimismo, se deben considerar los antecedentes, como síndromes febriles previos de etiología no clara, anomalías renales, hipertensión arterial, historial familiar de IVU recurrentes, RVU y malformaciones del tracto urinario (8,10).

### 2.5.2. Paraclínicos

#### **a) Estudios en orina:**

En este apartado, se hace especial énfasis en la recolección adecuada de las muestras de orina y su interpretación juiciosa según el contexto, la edad y la situación individual de los pacientes. La edad de los pacientes es un punto crucial a tener en cuenta para la toma de las muestras, debido a factores como el control de esfínteres, que puede requerir procedimientos invasivos como punción suprapúbica o cateterismo vesical (46). No obstante, estos procedimientos son incómodos e invasivos, con posibles efectos adversos. El control

adecuado de los esfínteres permite optar por la toma de muestra por micción espontánea; sin embargo, esto conlleva riesgos de contaminación que pueden afectar el resultado (19).

El análisis de orina parcial es una herramienta disponible, de fácil interpretación y con resultados oportunos en el contexto de IVU en el servicio de urgencias. Los hallazgos más sugestivos incluyen la presencia de esterasa leucocitaria (S: 83%, E: 78%), nitritos positivos (S: 53%, E: 98%), leucocitos en sedimento o > 10 leucocitos por campo (S: 73%, E: 81%) y bacteriuria (S: 81%, E: 83%). La presencia concomitante de esterasa leucocitaria, nitritos y microscopia positiva con tinción de Gram tiene una sensibilidad del 99.8% y una especificidad del 70%. La coloración de Gram (S: 93%, E: 98%) ofrece un acercamiento rápido a la etiología bacteriana y es un estudio complementario en el abordaje inicial (47).

El urocultivo es el estándar de oro en el diagnóstico de IVU, para lo cual se requiere cualquier crecimiento de un patógeno urinario en el cultivo. Hay varios métodos para la toma de muestra de orina, como se establece en la **Tabla 9**. No es posible lograr una adecuada interpretación del urocultivo sin tener en cuenta la edad, el método de recolección y las unidades formadoras de colonias en cada caso. Generalmente, el resultado del urocultivo se obtiene a las 48 horas de incubación, por lo que al ingresar al servicio de urgencias, se debe iniciar un manejo empírico según las características individuales de los pacientes. Una vez obtenido el resultado, el tratamiento debe guiarse mediante el antibiograma (46,48).

**Tabla 9 – Urocultivo: Métodos de recolección e interpretación**

Método de recolección	Unidades formadoras de colonias (UFC)
Orina limpia a mitad de la micción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección muy probable si <math>\geq 100.000</math> UFC/mL.</li> <li>• Infección probable en niños, infección dudosa en niñas (se recomienda repetir) si <math>10.000 - 100.000</math> UFC/mL.</li> <li>• Infección poco probable <math>&lt; 10.000</math> UFC/mL.</li> </ul>
Punción suprapúbica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección si <math>\geq 1</math> UFC/mL o cualquier recuento en gram negativos o <math>\geq 1.000</math> UFC/mL en gram positivos.</li> </ul>
Cateterismo (sonda vesical)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección si <math>\geq 50.000</math> UFC/mL.</li> <li>• Infección si <math>&gt; 10.000</math> UFC/mL + piuria.</li> <li>• Infección probable (+ clínica) si <math>10.000 - 50.000</math> UFC/mL.</li> </ul>

Micción espontánea y bolsa recolectora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección si &gt; 100.000 UFC/mL. (recuento dudosos, puede requerir confirmación).</li> </ul>
--	--

*Tomado de: NICE. Urinary tract act infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice. 2018;(October 2018):35p.*

#### **b) Estudios en sangre:**

La edad, los antecedentes y el estado general al ingreso determinan la conducta y la realización de paraclínicos. La utilización del hemograma, los reactantes de fase aguda y los hemocultivos suele estar indicada en pacientes con aspecto tóxico o séptico, alteración hemodinámica, neonatos, síndrome febril sin foco, antecedentes patológicos, entre otros. En cuanto a los reactantes de fase aguda, no se recomienda la toma rutinaria de proteína C reactiva, ya que, aunque presenta una alta sensibilidad, su especificidad es baja para la identificación de pielonefritis (9,10).

Aunque no es ampliamente disponible ni utilizado en la práctica clínica común, hay estudios sobre el aumento de la procalcitonina como indicador de pielonefritis, reflujo vesicoureteral y cicatrices renales (49). Por otra parte, las pruebas de función renal se indican en caso de alteraciones anatómicas o funcionales con IVU y en exposición a aminoglucósidos por un tiempo > 48 horas (10).

#### **c) Imágenes:**

Existe controversia actual sobre el uso rutinario de ecografía, cistografía y la gammagrafía en el primero episodio de IVU. Indudablemente, tienen gran utilidad en grupos de riesgo de pielonefritis, RVU y cicatrices. Por lo tanto, la elección de las imágenes debe depender de la presentación clínica, factores de riesgo, guías locales y la evidencia disponible (50).

### *2.6. Tratamiento*

El objetivo del tratamiento en las IVU es controlar y erradicar el foco infeccioso, así como prevenir complicaciones agudas y crónicas. Ante la sospecha clínica y paraclínica de IVU, se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico de manera inmediata.

A continuación, se propone un abordaje por pasos que permitirá la instauración de un manejo efectivo, racional y dirigido. Los esquemas mencionados en este apartado se determinaron según la epidemiología local de la institución en estudio.

#### **a) Paso a paso en infección de vías urinarias**

##### **I. Conocer la epidemiología local:**

La resistencia antimicrobiana varía según países e instituciones por lo que las guías deben establecerse según la región y centro médico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras agremiaciones, han sugerido que de alcanzarse el 20% de resistencia de un patógeno, según la epidemiología local, el antibiótico no debe usarse de forma empírica (51).

En un estudio realizado en EE.UU. se estableció que entre el 24% y 45% de aislamientos de *E. coli* presentaron resistencia a TMP-SMX y ampicilina respectivamente, razón por la que no se utilizan de forma empírica. Menos de 10% de resistencia fue reportada hacia las cefalosporinas, Amoxicilina-Clavulánico, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína (13,22,25).

A nivel nacional se encontraron algunos estudios que concuerdan en que existe adecuada sensibilidad de los patógenos urinarios a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos y quinolonas. No obstante, se reportaron resistencias significativas hacia las sulfonamidas, ampicilina y cefalosporinas de primera generación como una carga importante (52).

En la Clínica Infantil Colsubsidio, se ha estimado que la Cefalexina tiene sensibilidad del 50-70% y además presenta un buen rendimiento por lo que es el antibiótico de elección en IVU no complicada. Los pacientes con antecedente de falla terapéutica o sospecha de patrón de resistencia no BLEE se inicia manejo con Cefuroxime, que presenta una tasa de resistencia del 1% frente al 86% de la Ceftriaxona.

##### **II. Farmacocinética, farmacodinamia y factores del paciente:**

La absorción, distribución y eliminación de los antibióticos deben ser conocimientos fundamentales para los médicos con el fin de lograr un tratamiento preciso y efectivo. En cuanto a la absorción, la Cefalexina se administra por vía oral y presenta una

biodisponibilidad del 80 al 95%. Para pacientes menores de 3 meses, niños con intolerancia oral o en situaciones clínicas específicas, se debe considerar el uso de manejo antibiótico endovenoso, que proporciona una biodisponibilidad del 100% (53).

En relación con la distribución, es crucial tener en cuenta la unión a proteínas y el estado hemodinámico del paciente. Un antibiótico con alta unión a proteínas implica una eliminación renal más lenta, una vida media más prolongada y una menor frecuencia de administración, como en el caso de la Cefazolina. Por otro lado, en pacientes en mal estado general, en estado de choque, en tercer espacio o con aislamiento de *E. coli* BLEE, la mejor opción es el manejo con meropenem, cuya unión a proteínas es del 2%, en contraste con el Ertapenem, que es del 96% (53).

Otro aspecto relevante es la eliminación, siendo la vía renal la más común en los antibióticos utilizados en IVU. No obstante, algunos, como la Ceftriaxona, también tienen eliminación por heces, lo que puede inducir resistencia en aislamientos con patrón cromosómico de resistencia tipo AmpC inducible, especialmente en *Serratia spp*, *Citrobacter*, *Enterobacter* entre otros (53).

Sobre la farmacodinamia, la mayoría de los antibióticos utilizados en el manejo de IVU, son bactericidas. Los bacteriostáticos incluyen la Nitrofurantoína en bajas concentraciones y el TMP-SMX, lo que podría indicar su uso adecuado en casos de bajo inóculo e infecciones no complicadas (53).

### III. Dirigir tratamiento según resultado de urocultivo:

Una vez se obtiene el aislamiento del microorganismo en el urocultivo, se debe redirigir el manejo según la tipificación y el antibiograma. Se deben tener en cuenta las características del patógeno, patrones de resistencia naturales y adquiridos, como se explicó previamente.

### IV. Duración del tratamiento:

Dependiendo del estado clínico, evolución y localización de la infección, se determina el tiempo de tratamiento antibiótico. En caso de IVU baja, la duración del tratamiento debe

ser de 3 a 4 días y en caso de bacteriemia se consideraría llevar a 10 días por vía endovenosa. Por otra parte, en la pielonefritis se plantea un esquema de 7 a 10 días dependiendo de la evolución clínica y en caso de requerir una vía endovenosa inicial, se puede realizar el cambio a vía oral de forma rápida (54).

**b) Definiciones de caso:**

- **Infección de vías urinarias (IVU):** aislamiento de patógeno en urocultivo con un recuento de colonias  $> 100.000$  UFC/mL tomado por micción espontánea, 10.000 UFC/mL tomado por sonda vesical o crecimiento de cualquier número de colonias tomado por punción suprapúbica (NICE).
- **IVU con resistencia antibiótica:** Infección urinaria con microorganismos resistentes o tolerantes al uso de agentes antimicrobianos usados en nuestra institución, determinado por urocultivo.
- **IVU episodio 1:** Aislamiento de patógeno bacteriano en urocultivo, asociado a síntomas sugestivos de infección urinaria en paciente pediátrico sin alteraciones funcionales ni estructurales de la vía urinaria, ni antecedente de instrumentación de esta. Con inicio de manejo antibiótico empírico, ajustado según aislamiento microbiano, con posterior resolución del cuadro, comprobado mediante parámetros clínicos.
- **IVU episodio 2:** Aislamiento de patógeno bacteriano en urocultivo, asociado a síntomas sugestivos de infección urinaria en paciente pediátrico sin alteraciones funcionales ni estructurales de la vía urinaria, ni antecedente de instrumentación de esta. Con antecedente de episodio de IVU en un tiempo de 3 meses, adecuada documentación de resolución de la infección previa.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores relacionados a la resistencia antimicrobiana en pacientes pediátricos expuestos a manejo antibiótico en tres meses previos al episodio de infección de vías urinarias, atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio, entre los años 2018 y 2012?

### **4. Objetivos**

#### *4.1 Objetivo general*

Determinar los factores relacionados a la resistencia antimicrobiana en pacientes entre 1 mes y 18 años con infección de vías urinarias y antecedente de exposición a manejo antibiótico para infección de vías urinarias en una institución de cuarto nivel en Bogotá, entre los años 2018 y 2022.

#### *4.2 Objetivos específicos*

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población incluida en el presente estudio.
- Estimar las diferencias en la resistencia en pacientes pediátricos que recibieron manejo antibiótico de primera línea para IVU en un episodio inicial y que requieren manejo por la misma causa en un periodo de 3 meses, de acuerdo con las características clínicas y del patógeno.
- Establecer la frecuencia de aislamientos resistentes en orina, en pacientes con antecedente de uso previo de antibiótico para IVU en los últimos 3 meses.
- Caracterizar la microbiología de los gérmenes responsables de IVU adquirida en la comunidad, en las instituciones involucradas

## 5. Metodología

### 6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, en el que se incluirán los pacientes con diagnóstico de IVU que consultaron a los servicios de urgencias y hospitalización de la Clínica Infantil Colsubsidio durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2022. A partir de esta población, se seleccionarán los pacientes con diagnóstico de IVU confirmada por urocultivo que hayan consultado en dos ocasiones separadas por tres meses y que recibieron manejo antibiótico para tal fin. Deben cumplir los criterios de selección, con el objetivo de determinar los factores asociados a la resistencia antimicrobiana y frecuencia de resistencia, asociada a la exposición previa a antibiótico, el perfil microbiológico, los patrones de susceptibilidad y características demográficas.

### 6.2 Población y muestra

#### 6.2.1. Población

**Población de referencia:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de IVU y exposición previa a manejo antibiótico en los tres meses precedentes al cuadro actual en la Clínica Infantil Colsubsidio, durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022.

**Población accesible:** Pacientes entre 1 mes y 18 años con diagnóstico de IVU y exposición previa a manejo antibiótico en los tres meses precedentes al cuadro actual en la Clínica Infantil Colsubsidio, durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022.

**Población objetivo:** Pacientes que acuden a urgencias en las instituciones participantes en el estudio con diagnóstico de IVU y antecedente de uso previo de antibiótico por IVU en los tres meses previos.

### 6.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes entre 1 mes y 18 años atendidos en los servicios de urgencias y hospitalización de la institución del estudio, con diagnóstico de IVU y antecedente de uso de antibiótico en los 3 meses previos por IVU.
- Pacientes con aislamiento de patógenos sensibles en urocultivo tomado en el Episodio 1.
- Pacientes con resolución clínica de IVU en episodio inicial (Episodio 1).
- Pacientes con toma de muestra adecuada para urocultivo en el Episodio 1 y Episodio 2.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con pérdida significativa (mayor del 20%) de información de su historia clínica para el estudio de las variables establecidas.
- IVU diagnosticada en un paciente luego de 48 horas de hospitalización.
- Pacientes con vesicostomía, catéter urinario permanente o cualquier otro dispositivo medico en la vía urinaria.
- Pacientes que reciben profilaxis antibiótica por RVU o infecciones de vías urinarias recurrentes.
- Pacientes con instrumentación quirúrgica previa de la vía urinaria en los últimos 30 días.
- Pacientes con inmunosupresión.

### 6.2.3. Muestreo

Para el marco muestral se tomó la base de datos de pacientes pediátricos con ingresos a los servicios de Urgencias y Hospitalización que presentaran como diagnóstico principal el código CIE-10 de IVU durante el periodo comprendido entre el 1 de enero 2018 y 31 de diciembre de 2022. Posteriormente se seleccionaron aquellos registros que evidenciaran dos

ingresos con el diagnóstico principal de IVU en un lapso menor a 3 meses. Se realizó una evaluación manual del total de registros para confirmar que IVU fuera el diagnóstico principal en el desarrollo de la estancia hospitalaria y evaluar si presentaban pérdidas significativas de información (mayor del 20%) de su historia clínica que no permitieran definir las variables dependientes y de resultado establecidas.

#### 6.2.4. Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta el número de registros de historias clínicas que cumplieron con los criterios establecidos ( $n = 56$ ) y que estudios similares en otras locaciones han presentado muestras incluso mayores a 1.000 pacientes, se decidió realizar un muestro a conveniencia con todos los registros encontrados.

### 6.3 *Definición y operacionalización de variables:*

#### 6.3.1 Definición de las variables

##### a) **Variables generales:**

##### **I. Variables sociodemográficas:**

1. **Fecha de nacimiento:** descripción del tiempo de nacimiento.
2. **Edad:** tiempo cronológico cumplido de vida.
3. **Sexo:** hace referencia al sexo biológico que presenta el paciente.
4. **Año:** hace referencia al año en que se llevó a cabo la atención.
5. **Fecha de consulta Episodio 1:** fecha que ingresa al hospital en primer episodio
6. **Fecha de consulta Episodio 2:** fecha en que ingresa al hospital en episodio a los tres meses
7. **Intervalo de tiempo entre episodios:** meses de diferencia entre episodios (menos de un mes, un mes, dos meses, tres meses).

8. **Recurrencia:** identificación al ingreso del primer episodio como primera vez que presenta el diagnóstico de IVU o recurrencia del mismo.
9. **Número de recurrencias:** en los pacientes con recurrencia, se establece el número de episodio presentado durante el ingreso al estudio.

## **II. Factores de riesgo:**

10. **Alteración funcional neurogénica:** presencia de manifestaciones clínicas de disfunción vesical causadas por lesión neurológica.
11. **Reflujo vesico-ureteral (RVU):** flujo retrogrado anormal de la orina desde la vejiga a los uréteres y en casos más graves al riñón, demostrado por cistografía miccional convencional o nuclear.
12. **Dilatación del tracto urinario antenatal:** dilatación anormal del diámetro anteroposterior de la pelvis renal diagnosticado por ecografía anterior al nacimiento.
13. **Dilatación del tracto urinario postnatal:** dilatación anormal del diámetro anteroposterior de la pelvis renal diagnosticado por ecografía posterior al nacimiento.
14. **Otras alteraciones estructurales de la vía urinaria:** displasia renal, duplicación ureteral, mega vejigas o megauréteres, riñones ectópicos, etc.
15. **Estreñimiento:** historia de menos de tres deposiciones por semana, más de un episodio de incontinencia fecal por semana, heces de gran diámetro en el recto o palpable a nivel abdominal, existencia de posturas y actitudes retentivas para evitar la defecación, defecación dolorosa.

### **b) Variables del Episodio 1 (Ingreso al estudio):**

## **III. Variables de diagnóstico y tratamiento del Episodio 1:**

16. **Localización de la IVU (Episodio 1):** criterios clínicos de cistitis o de pielonefritis.

17. **Estado clínico al ingreso (Episodio 1):** condición de ingreso al hospital con relación a parámetros vitales.
18. **Antibiótico empírico utilizado (Episodio 1):** nombre del antibiótico utilizado en una primera instancia, antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre el microorganismo a tratar.
19. **Duración de antibiótico empírico (Episodio 1):** tiempo en días de uso del antibiótico empírico.
20. **Origen de la muestra (Episodio 1):** método de recolección de orina.
21. **Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1):** patógeno causal, cuyo crecimiento significativo fue documentado en los especímenes urinarios.
22. **Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 1):** tipo de susceptibilidad de los microorganismos a los diferentes antibióticos de acuerdo con la concentración mínima inhibitoria (MIC).
23. **Antibiótico etiológico utilizado (Episodio 1):** nombre del antibiótico utilizado en después de conocer el microorganismo a tratar y su patrón de resistencia.
24. **Duración de antibiótico etiológico (Episodio 1):** tiempo en días de uso del antibiótico etiológico.
25. **Dosis correcta del antibiótico (Episodio 1):** representa la correcta administración del antibiótico según las guías de tratamiento disponibles.

#### **IV. Criterios de resolución del Episodio 1:**

26. **Resolución sintomática:** resolución de fiebre y síntomas urinarios.
27. **Urocultivo de control:** resultado del seguimiento micorbiológico posterior a 72 horas de tratamiento antibiótico.

**c) Variables del Episodio 2 (Seguimiento):**

28. **Localización de la IVU (Episodio 2):** criterios clínicos de cistitis o de pielonefritis.
29. **Estado clínico al ingreso (Episodio 2):** condición de ingreso al hospital con relación a parámetros vitales.
30. **Antibiótico empírico utilizado (Episodio 2):** nombre del antibiótico utilizado en una primera instancia, antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre el microorganismo a tratar.
31. **Duración de antibiótico empírico (Episodio 2):** tiempo en días de uso del antibiótico empírico.
32. **Origen de la muestra (Episodio 2):** método de recolección de orina.
33. **Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 2):** patógeno causal, cuyo crecimiento significativo fue documentado en los especímenes urinarios.
34. **Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 2):** tipo de susceptibilidad de los microorganismos a los diferentes antibióticos de acuerdo con la concentración mínima inhibitoria (MIC).
35. **Antibiótico etiológico utilizado (Episodio 2):** nombre del antibiótico utilizado en después de conocer el microorganismo a tratar y su patrón de resistencia.
36. **Duración de antibiótico etiológico (Episodio 2):** tiempo en días de uso del antibiótico etiológico.
37. **Dosis correcta del antibiótico (Episodio 2):** representa la correcta administración del antibiótico según las guías de tratamiento disponibles.

**d) Variable de desenlace o dependiente:**

38. **Resistencia antibiótica:** Para este estudio, esta variable dependiente será estudiada a partir de la aparición de resistencia, aparición de resistencia intermedia o aumento en el patrón de resistencia antimicrobiana en el urocultivo del Episodio 2 con

relación al urocultivo del Episodio 1 sin importar el aislamiento bacteriano.

#### 6.4.2 Operacionalización de variables

**Tabla 10 – Operacionalización de variables**

<b>VARIABLES GENERALES</b>				
<b>a) Variables sociodemográficas</b>				
<b>#</b>	<b>Nombre</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
1	Fecha de nacimiento	Cuantitativa	Continua	Día-mes-año.
2	Edad	Cuantitativa	Continua	<b>Número</b> de meses cumplidos.
3	Sexo	Cualitativa	Nominal	1 = Femenino. 2 = Masculino.
4	Año	Cuantitativa	Discreta	0 = 2018 1 = 2019 2 = 2020 3 = 2021 4 = 2022
5	Fecha de consulta Episodio 1	Cuantitativa	Continua	Día-mes-año.
6	Fecha de consulta Episodio 2	Cuantitativa	Continua	Día-mes-año.
7	Intervalo de tiempo entre episodios	Cuantitativa	Discreta	0 = Menos de un mes. 1 = Un mes. 2 = Dos meses. 3 = Tres meses.
8	Recurrencia	Cualitativa	Nominal	0 = Primer episodio 1 = Recurrente
9	Número de recurrencias	Cuantitativa	Discreta	<b>Número</b> de episodio de la recurrencia.
<b>b) Factores de riesgo</b>				
10	Alteración funcional neurogénica	Cualitativa	Nominal	0 = Ausente. 1 = Presente.
11	Reflujo vesico-ureteral	Cualitativa	Ordinal	0 = No 1 = Grado I

				2 = Grado II 3 = Grado III 4 = Grado IV 5 = Grado V
12	Dilatación del tracto urinario antenatal	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí. 2 = Se desconoce.
13	Dilatación del tracto urinario postnatal	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí. 2 = Se desconoce.
14	Otras alteraciones estructurales de la vía urinaria	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Dilatación pielocalicial. 2 = Exclusión renal. 3 = Hipoplasia renal. 4 = Pelvis extrarrenal. 5 = Riñón en herradura. 6 = Valvas de uretra posterior. 7 = Se desconoce.
15	Estreñimiento	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí. 2 = Se desconoce.
<b>Variables del Episodio 1 (Ingreso al estudio)</b>				
<b>c) Variables de diagnóstico y tratamiento del Episodio 1</b>				
16	Localización de la IVU (Episodio 1)	Cualitativa	Ordinal	0 = Baja. 1 = Alta.
17	Estado clínico al ingreso (Episodio 1)	Cualitativa	Ordinal	0 = Estable 1 = Regular 2 = Inestable (sepsis, shock)
18	Antibiótico empírico utilizado (Episodio 1)	Cualitativa	Nominal	1 = Cefalosporina primera generación. 2 = Cefalosporina segunda generación. 3 = Cefalosporina tercera generación. 4 = Cefalosporina cuarta generación. 5 = Ampicilina.

				6 = TMP+SMX. 7 = Quinolona. 8 = Amikacina. 9 = Carbapenémico. 10 = Combinaciones. 11 = Otros.
19	Duración de antibiótico empírico (Episodio 1)	Cuantitativa	Discreta	<b>Número</b> en días.
20	Origen de la muestra (Episodio 1)	Cualitativa	Nominal	0 = Micción espontánea. 1 = Bolsa recolectora. 2 = Sonda vesical. 3 = Punción suprapúbica.
21	Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1)	Cualitativa	Nominal	0 = Escherichia coli. 1 = Klebsiella spp. 2 = Proteus mirabilis. 3 = Enterobacter spp. 4 = Pseudomonas spp. 5 = Otros.
22	Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 1)	Cualitativa	Ordinal	0 = Sensible. 1 = Resistente.
23	Antibiótico etiológico utilizado (Episodio 1)	Cualitativa	Nominal	1 = Cefalosporina primera generación. 2 = Cefalosporina segunda generación. 3 = Cefalosporina tercera generación. 4 = Cefalosporina cuarta generación. 5 = Ampicilina. 6 = TMP+SMX. 7 = Quinolona. 8 = Amikacina. 9 = Carbapenémico. 10 = Combinaciones. 11 = Otros.
24	Duración de antibiótico etiológico (Episodio 1)	Cuantitativa	Discreta	<b>Número</b> en días.

25	Dosis correcta del antibiótico (Episodio 1)	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí.
<b>d) Criterios de resolución del Episodio 1</b>				
26	Resolución sintomática	Cualitativa	Nominal	0 = No resuelto. 1 = Resuelto.
27	Urocultivo de control	Cualitativa	Nominal	0 = Negativo. 1 = Positivo. 2 = Sin urocultivo de control.
<b>Variables del Episodio 2 (Seguimiento)</b>				
28	Localización de la IVU (Episodio 2)	Cualitativa	Ordinal	0 = Baja. 1 = Alta.
29	Estado clínico al ingreso (Episodio 2)	Cualitativa	Ordinal	0 = Estable 1 = Regular 2 = Inestable (sepsis, shock)
30	Antibiótico empírico utilizado (Episodio 2)	Cualitativa	Nominal	1 = Cefalosporina primera generación. 2 = Cefalosporina segunda generación. 3 = Cefalosporina tercera generación. 4 = Cefalosporina cuarta generación. 5 = Ampicilina. 6 = TMP+SMX. 7 = Quinolona. 8 = Amikacina. 9 = Carbapenémico. 10 = Combinaciones. 11 = Otros.
31	Duración de antibiótico empírico (Episodio 2)	Cuantitativa	Discreta	<b>Número</b> en días.
32	Origen de la muestra (Episodio 2)	Cualitativa	Nominal	0 = Micción espontánea. 1 = Bolsa recolectora. 2 = Sonda vesical. 3 = Punción suprapúbica.

33	Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 2)	Cualitativa	Nominal	0 = Escherichia coli. 1 = Klebsiella spp. 2 = Proteus mirabilis. 3 = Enterobacter spp. 4 = Pseudomonas spp. 5 = Otros.
34	Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 2)	Cualitativa	Ordinal	0 = Sensible. 1 = Resistente.
35	Antibiótico etiológico utilizado (Episodio 2)	Cualitativa	Nominal	1 = Cefalosporina primera generación. 2 = Cefalosporina segunda generación. 3 = Cefalosporina tercera generación. 4 = Cefalosporina cuarta generación. 5 = Ampicilina. 6 = TMP+SMX. 7 = Quinolona. 8 = Amikacina. 9 = Carbapenémico. 10 = Combinaciones. 11 = Otros.
36	Duración de antibiótico etiológico (Episodio 2)	Cuantitativa	Discreta	<b>Número</b> en días.
37	Dosis correcta del antibiótico (Episodio 2)	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí.
<b>Variable de desenlace o dependiente</b>				
38	Resistencia antibiótica	Cualitativa	Nominal	0 = No. 1 = Sí.

#### 6.4 *Control de sesgos y errores*

Los datos fueron extraídos a partir de la base de datos suministrada por la Clínica Infantil Colsubsidio.

El control del sesgo de selección se estableció mediante la formulación clara de la población de estudio y la elección de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Considerando el número de pacientes elegibles en el periodo de 2018 – 2022 en comparación con estudios de similares características, todos estos fueron incluidos en esta investigación para buscar garantizar que la representatividad de la población tuviera la menor afectación posible.

Además, se considera como posible sesgo de información los datos encontrados debido que los datos no fueron consignados por los investigadores y la calidad de las historias clínicas depende de operadores ajenos a la investigación. Sin embargo, se buscó minimizar otras fuentes de sesgo a partir de la estandarización de códigos para las variables de estudio y la realización de un instrumento de recolección de datos de fácil comprensión y diligenciamiento.

Frente al sesgo de confusión, solo se consideró el estudio de variables que presentaran plausibilidad biológica según lo descrito en la revisión de literatura realizada. Además, al ser una investigación en un único centro, los resultados de los estudios paraclínicos realizados son comparables al utilizar el mismo método para el procesamiento de las muestras.

Por último, considerando la dispersión de datos encontrados, se realizó un análisis estadístico a partir de los factores de riesgo descritos en la literatura para resistencia antibiótica (disfunción vejiga-intestino, anomalías de la vía urinaria y uso de profilaxis antibiótica) para mitigar los efectos de la varianza en el estudio. Es importante anotar que, según la revisión realizada, la edad y el sexo se establecen como factores de riesgo para la IVU más no para la resistencia antibiótica, razón por la que no se realizaron análisis específicos para estas variables.

### 6.5 *Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

Previa aprobación por el comité de ética y la autorización de la institución, se llevará a cabo la revisión de la base de datos de las clínicas participantes en el estudio. La búsqueda se centrará en pacientes con el diagnóstico CIE-10 N390 correspondiente a IVU, que hayan presentado aislamiento microbiano en urocultivo en dos episodios con una diferencia de un mes entre ellos. Posteriormente, se realizará una revisión exhaustiva de las historias clínicas electrónicas, utilizando un formato de recolección de datos diseñado en Epi Info y respaldado en un documento de Excel. Este proceso recopilará información sobre las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio, los factores asociados, los microorganismos documentados y su perfil de sensibilidad, teniendo en cuenta los periodos de inicio (Episodio 1), proceso (un mes) y desenlace (Episodio 2).

La recolección de información será llevada a cabo inicialmente por el investigador principal. Utilizando Epi Info, se realizará la tabulación de los datos para facilitar el análisis posterior. Se implementarán claves de acceso y sesiones personales para garantizar la seguridad y confidencialidad de la base de datos.

### 6.6 *Plan análisis de datos*

Después de la recolección de datos, se llevará a cabo un análisis descriptivo de las variables según su naturaleza. Para las variables cualitativas, se calcularán frecuencias absolutas y relativas, presentadas en forma de porcentaje. Respecto a las variables cuantitativas, se calcularán medidas de tendencia central, como la media y la mediana con rango intercuartílico, y también medidas de dispersión, como la desviación estándar.

#### **a) Análisis bivariado:**

Dado el tipo de estudio y su objetivo, además de lo mencionado anteriormente, se realizará un análisis bivariado para correlacionar y establecer los factores de riesgo asociados a la resistencia antibiótica en los pacientes incluidos en el estudio. Se busca determinar la asociación, las diferencias en proporciones y medidas según los datos obtenidos en el estudio.

Aunque el estudio se recoge de manera longitudinal y se medirán las variables independientes frente a una variable dependiente, los análisis también se llevarán a cabo de manera transversal, incluyendo en ellos los resultados de la operación de las variables y no su evolución.

Para la realización del análisis bivariado, se utilizaron tablas de contingencia para determinar una asociación estadísticamente significativa entre las variables independientes y la variable de “Resistencia antibiótica”. Para las variables propuestas, se inició con el cálculo de la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y, considerando que se contó con un tamaño de muestra pequeño, se aplicó también el Test exacto de Fisher y su correspondiente significación estadística o valor p. Tomando en cuenta la plausibilidad biológica encontrada en la literatura, se plantearon variables independientes adicionales como la presencia de uno o más factores de riesgo, cambio de localización de la IVU con relación al Episodio 1 o el tipo de antibiótico utilizado durante el Episodio 1 para establecer su asociación con la variable de “Resistencia antibiótica”. Para estas variables se aplicó el mismo procedimiento estadístico.

#### **b) Regresión logística:**

Adicionalmente, se realizó un modelo de regresión logística para estimar la asociación de un conjunto de variables independientes con la variable de “Resistencia antibiótica”. Para esto, se diseñaron en un primer momento modelos para cada uno de los subgrupos de variables independientes operacionalizadas en esta investigación (a. Variables sociodemográficas, b. Variables de factores de Riesgo, c. Variables del Episodio 1, d. Variables no relacionadas a diagnóstico y tratamiento del Episodio 2 y e. Variables emergentes mencionadas en el Análisis bivariado) y, posteriormente, se diseñaron modelos con combinaciones de estas variables.

Para todos los casos, se realizó inicialmente un análisis de Varianza y del Criterio de información de Akaike (AIC), seguido del cálculo de la  $R^2$  de McFadden, para evaluar si la variable dependiente podría estar explicada por el modelo planteado y la calidad relativa de estos modelos. Teniendo en cuenta el principio de parsimonia, en el que se priorizan los

modelos más sencillos para la explicación de los datos, según los valores tomados por la  $R^2$  de McFadden se fueron ajustando las variables independientes incluidas en los modelos.

En aquellos casos en los que la  $R^2$  de McFadden se acercó a 1 y la Varianza fue lo menor posible, se pasó a un segundo momento para la aplicación de la Prueba Ómnibus de Razón de Verosimilitud y así determinar si las variables independientes seleccionadas podían ser predictoras de la variable de desenlace. Se calculó la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para evaluar la magnitud del efecto de cada variable sobre el modelo y su correspondiente significación estadística o valor p. Si en la anterior fase se lograban valores de p estadísticamente significativos, se pasaba al análisis de coeficientes del modelo mediante el cálculo del valor p para cada asociación entre las mismas variables independientes y su Razón de Odds (OR) con su respectivo intervalo de confianza de 95%.

### *6.7 Alcances y límites de la investigación*

El alcance de este estudio consiste en identificar los factores relacionados con la resistencia y determinar la frecuencia de resistencia en pacientes pediátricos con IVU que tienen antecedentes de uso previo de antibióticos. Este análisis podría servir como punto de partida para futuros estudios clínicos de intervención que busquen modificar la conducta de manejo antibiótico en pacientes pediátricos. En caso de encontrar una baja frecuencia de resistencia en pacientes sin factores de riesgo, se podrían proponer enfoques antibióticos con un espectro protector para la flora bacteriana normal, anticipándose a posibles consecuencias a largo plazo.

Además, se espera que este estudio sea una herramienta informativa para pediatras, residentes y otros médicos tratantes de la población pediátrica, aumentando la conciencia sobre las medidas de control de resistencia y el uso racional de antibióticos. La intención es difundir los resultados tanto a nivel institucional como a través de la publicación de artículos en revistas nacionales e internacionales.

El diseño del estudio será observacional analítico de cohorte retrospectiva, reconstruyendo la experiencia de una cohorte específica a lo largo del tiempo. Sin embargo, se reconoce la

limitación de depender de la disponibilidad y completitud de los registros médicos, y en casos de registros incompletos, se excluirán esos pacientes del análisis.

Es importante señalar que los centros médicos involucrados son lugares de referencia/remisión para pacientes pediátricos, lo que puede influir en el inicio extrainstitucional de tratamientos antibióticos, afectando los resultados de laboratorio y condicionando cambios en el manejo al ingreso a las instituciones. Además, la naturaleza del estudio y su ubicación geográfica limitan su aplicabilidad a otras instituciones, ya que se llevará a cabo únicamente en un centro en Bogotá.

Debido a su enfoque retrospectivo, se reconoce la posibilidad de sesgo de información, ya que la calidad de los registros dependerá de la exhaustividad de las historias clínicas. Para mitigar este sesgo, se utilizará un instrumento estandarizado para la recolección de datos, bajo la supervisión del investigador principal. En cuanto al sesgo de selección, se minimizará al incluir a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de IVU mediante aislamiento en urocultivo, y se aplicarán cuidadosos criterios de inclusión y exclusión.

## **6. Aspectos éticos**

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki – 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 (55). Además, se consideraron las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, específicamente la Resolución 8430 de 1993 en lo relacionado con el Capítulo I "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos"(56).

La investigación se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que implica un estudio documental de historias clínicas sin intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes. Según el artículo 16 del capítulo I de la Resolución 8430, en investigaciones sin riesgo se puede dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado (56). Dada esta clasificación de riesgo, se exige la realización del consentimiento informado.

El acceso a los instrumentos de investigación estará limitado exclusivamente a los investigadores, según el Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Los investigadores son responsables de mantener la absoluta reserva de la información de las historias clínicas y cumplir con la normativa vigente en cuanto al manejo de la información, reglamentado por la Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los miembros del grupo de investigación están dispuestos a proporcionar información sobre el estudio a entidades organizadas, aprobadas e interesadas en conocerlo, siempre y cuando sea de naturaleza académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y sin revelar información específica sobre pacientes o instituciones.

Se garantizará la confidencialidad y seguridad de la base de datos mediante el uso de claves de acceso y el trabajo en computadoras de uso personal. La información no será difundida a personas ajenas al estudio. El manejo estadístico del estudio se llevará a cabo de manera imparcial y responsable, y no hay conflictos de interés que deban declararse por parte de los autores.

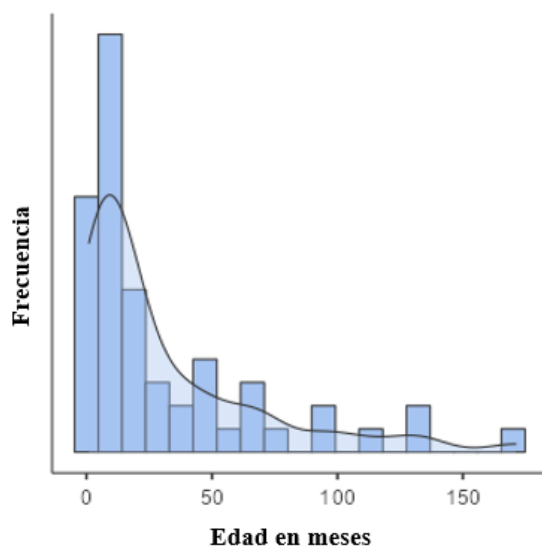
## 7. Resultados

### 7.1. Análisis descriptivo

#### 7.1.1. Caracterización poblacional

Para el presente estudio la muestra fue de 56 pacientes, de los cuales 35 (62.5%) fueron mujeres y 21 (37.5%) hombres. En general, los datos presentaron una alta dispersión, razón por la que se utilizarán la mediana y su rango intercuartílico (RIC) como medida de tendencia central. La edad varió entre 1 y 171 meses, con un histograma asimétrico a la derecha (**Figura 1**), una mediana de 13.5 meses y un RIC de 36.3.

**Figura 1 - Histograma de dispersión de la edad de los pacientes incluidos**



El periodo seleccionado para la investigación fue entre 2018 y 2022, con 6 (10.7%) casos en 2018, 14 (25%) en 2019, 17 (30.4%) en 2020, 8 (14.3%) en 2021 y 11 (19.6%) en 2022. Frente a la condición diagnóstica durante el ingreso al estudio o Episodio 1, se encontró que 38 (67.86%) presentaban su primer episodio de IVU y 18 (32.14%) una recurrencia en este diagnóstico. De estos últimos, la distribución del número de recurrencia presentada al momento del ingreso fue el siguiente: segundo episodio  $n = 9$  (50.0%), tercer episodio  $n = 6$  (33.3%), cuarto episodio  $n = 2$  (11.2%) y quinto episodio  $n = 1$  (5.5%).

Para los factores de riesgo considerados, se identificó en la muestra que 29 (51.8%) presentaba al menos un factor de riesgo y 13 (23.2%) dos o más factores de riesgo. La discriminación general de las frecuencias para cada factor de riesgo se presenta en la **Tabla**

11. El resumen descriptivo de la edad y la discriminación de las frecuencias de las mencionadas hasta ahora por sexo se presentan en la **Tabla 12**.

**Tabla 11 – Frecuencia general de factores de riesgo**

Factor de riesgo	Muestra (n = 56)		
	Presencia	Ausencia	Desconocido
Alteración funcional neurogénica	5 (8.9%)	51 (91.1%)	
Reflujo vesico-ureteral	10 (17.9%)	46 (82.1%)	
Grado I	3 (5.4%)		
Grado II	0 (0.0%)		
Grado III	4 (7.1%)		
Grado IV	2 (3.6%)		
Grado V	1 (1.8%)		
Dilatación del tracto urinario antenatal	3 (5.4%)	53 (94.6%)	
Dilatación del tracto urinario postnatal	9 (16.4%)	46 (83.6%)	1 (1.8%)
Otras alteraciones estructurales de la vía urinaria	8 (14.2%)	46 (82.1%)	2 (3.6%)
Dilatación pielocalicial	2 (3.6%)		
Exclusión renal	1 (1.8%)		
Hipoplasia renal	1 (1.8%)		
Pelvis extrarrenal	1 (1.8%)		
Riñón en herradura	1 (1.8%)		
Valvas de uretra posterior	2 (3.6%)		
Estreñimiento	30 (53.6%)	24 (42.8%)	2 (3.6%)

**Tabla 12 - Edad y frecuencias de variables sociodemográficas discriminadas por sexo**

Variable	Muestra (n = 56)			
	Sexo			
	F n = 35 (62.5%)		M n = 21 (37.5%)	
Edad	Mediana: 19 meses RIC: 38.0		Mediana: 10 meses RIC: 15.0	
	n	%	n	%
<b>Primer episodio de IVU al ingreso al estudio</b>				
Si	23	65.71%	15	71.43%

No (recurrencia)	12	34.29%	6	28.57%
<b>Factores de riesgo</b>				
Sin factores de riesgo	16	45.71%	9	42.86%
Un factor de riesgo	15	42.86%	7	33.33%
Dos o más factores de riesgo	4	11.43%	5	23.81%
<b>Alteración funcional (neurogénica)</b>				
No	33	94.29%	18	85.71%
Sí	2	5.71%	3	14.29%
<b>Reflujo vesicoureteral</b>				
No	31	88.57%	15	71.43%
Grado I	2	5.71%	1	4.76%
Grado II	0	0.00%	0	0.00%
Grado III	1	2.86%	3	14.29%
Grado IV	0	0.00%	1	4.76%
Grado V	1	2.86%	1	4.76%
<b>Dilatación del tracto urinario antenatal</b>				
No	35	100%	18	85.71%
Sí	0	0.00%	3	14.29%
<b>Dilatación del tracto urinario postnatal</b>				
No	29	82.86%	17	80.95%
Sí	5	14.29%	4	19.03%
Desconocido	1	2.86%	0	0.00%
<b>Otras alteraciones del tracto urinario</b>				
No aplica	33	94.29%	13	61.90%
Valvas de uretra posterior	0	0.00%	2	9.52%
Hipoplasia renal	0	0.00%	1	4.76%
Riñón en herradura	0	0.00%	1	4.76%
Exclusión renal	1	2.86%	0	0.00%
Dilatación pielocalicial	1	2.86%	1	4.76%
Pelvis extrarrenal	0	0.00%	1	4.76%
Desconocido	0	0.00%	2	9.52%
<b>Estreñimiento</b>				
No	16	45.71%	14	66.67%
Sí	17	48.57%	7	33.33%
Desconocido	2	5.71%	0	0.00%

### 7.1.2. Caracterización de las variables de diagnóstico y tratamiento

Se inicia presentando las características clínicas encontradas en los pacientes durante los dos episodios, encontrando en el Episodio 1 características clínicas de IVU altas en 44 (78.6%) pacientes y bajas en 12 (21.4%) y para el Episodio 2, 46 (82.1%) y 10 (17.9%), respectivamente. Además, se presentó un cambio de la localización de la IVU entre episodios en 12 (21.4%) pacientes.

A su vez, el estado clínico al ingreso en cada uno de los Episodios presentó el siguiente comportamiento. En el Episodio 1 ingresaron 49 (87.5%) estables, 4 (7.1%) en estado regular y 3 (5.4%) inestables. Mientras que en el Episodio 2 la distribución fue de 43 (76.8%), 10 (17.9%) y 3 (5.4%), respectivamente. Se presentó un empeoramiento del estado clínico al ingreso en el Episodio 2 con relación al evidenciado en el Episodio 1 en 12 (21.4%) pacientes.

Para el caso de los microorganismos aislados, en ambos episodios la mayor prevalencia fue la de *Escherichia coli* con 46 (82.1%) casos en el Episodio 1 y 49 (87.5%) en el Episodio 2. Las frecuencias encontradas en ambos episodios para los demás microorganismos se presentan en la **Tabla 13**. En cuanto a la sensibilidad antimicrobiana, en el Episodio 1 se aislaron 39 (69.6%) microorganismo patrones de resistencia y en el Episodio 2 36 (64.3%). Se presentó una variación de microorganismos en el Episodio 2 frente al Episodio 1 en 8 (14.3%) del total de casos.

**Tabla 13 - Frecuencia de aislamiento de microorganismos en ambos episodios**

Microorganismo	Muestra (n = 56)	
	Episodio 1	Episodio 2
<i>Escherichia coli</i>	46 (82.1%)	49 (87.5%)
<i>Enterobacter spp</i>	1 (1.8%)	0 (0.0%)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (1.8%)	1 (1.8%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (5.4%)	3 (5.4%)
<i>Pseudomonas spp</i>	2 (3.6%)	2 (3.6%)
<i>Citrobacter spp</i>	3 (5.4%)	1 (1.8%)

Frente al uso de antibióticos, se encontró una tendencia al uso de cefalosporinas de primera y segunda generación en ambos eventos como tratamiento empírico como tratamiento

etiológico. En total, en el Episodio 1 fueron utilizados en 47 (83.9%) casos como esquemas de tratamiento empírico (cefalosporinas de primera generación n = 46 [82.1%] y cefalosporinas de segunda generación n = 1 [1.8%]) y 45 (80.3%) como esquema de tratamiento etiológico (cefalosporinas de primera generación n = 29 [51.8%] y cefalosporinas de segunda generación n = 16 [28.6%]). Por su parte, en el Episodio 2 fueron utilizados en 47 (83.9%) casos como esquemas de tratamiento empírico (cefalosporinas de primera generación n = 31 [56.4%] y cefalosporinas de segunda generación n = 16 [29.1%]) y se evidenció una tendencia al aumento de cefalosporinas de segunda generación como esquema de tratamiento etiológico, con un total de 47 (83.9%) repartidos así: cefalosporinas de primera generación 22 (39.3%) y cefalosporinas de segunda generación 25 (44.6%). En la **Tabla 14** se resumen las frecuencias de uso de antibióticos en el tratamiento empírico y etiológico de ambos episodios.

**Tabla 14 - Frecuencias de uso de antibióticos en el tratamiento empírico y etiológico de ambos episodios**

Antibiótico	Episodio 1 (n = 56)		Episodio 2 (n = 56)	
	Tratamiento empírico	Tratamiento etiológico	Tratamiento empírico	Tratamiento etiológico
Amikacina	1 (1.8%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	3 (5.5%)
Ampicilina	1 (1.8%)	1 (1.8%)		
Carbapenémico	1 (1.8%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.6%)
Cefalosporina de primera generación	46 (82.1%)	29 (51.8%)	31 (56.4%)	22 (39.3%)
Cefalosporina de segunda generación	1 (1.8%)	16 (28.6%)	16 (29.1%)	25 (44.6%)
Cefalosporina de tercera generación			3 (5.5%)	
Cefalosporina de cuarta generación	4 (7.1%)	4 (7.1%)	2 (3.6%)	2 (3.6%)
Quinolona				1 (1.8%)
Trimetoprima + sulfametoxazol		1 (1.8%)		1 (1.8%)
Combinaciones de amplio espectro	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	
No encontrado en la historia clínica			1 (1.8%)	

### 7.1.3. Caracterización de la variable de desenlace

La variable dependiente para este estudio fue la “Resistencia antibiótica”, la cual se definió como la aparición de resistencia, aparición de resistencia intermedia o aumento en el patrón de resistencia antimicrobiana en el urocultivo del Episodio 2 con relación al urocultivo del Episodio 1 sin importar el aislamiento bacteriano. Del total de registros incluidos en la investigación, 14 (25%) presentó un desenlace considerado positivo y 42 (75%) no presentó variaciones en los patrones de resistencia antibiótica. Dentro de los incluidos en la categoría de desenlace positivo, 11 fueron mujeres (78.5%) y 3 hombres (21.5%). La discriminación de las variables sociodemográficas, factores de riesgo y cambio de localización de la IVU entre episodios se realizó en la **Tabla 15**, especificando en el grupo de Resistencia antibiótica presente las frecuencias absolutas del total de la variable de estudio y a su lado la frecuencia absoluta dentro del grupo específico de esa variable.

**Tabla 15 - Discriminación de las frecuencias de variables sociodemográficas, factores de riesgo y cambio de localización de la infección de vías urinarias entre episodios frente a la variable de resistencia antibiótica**

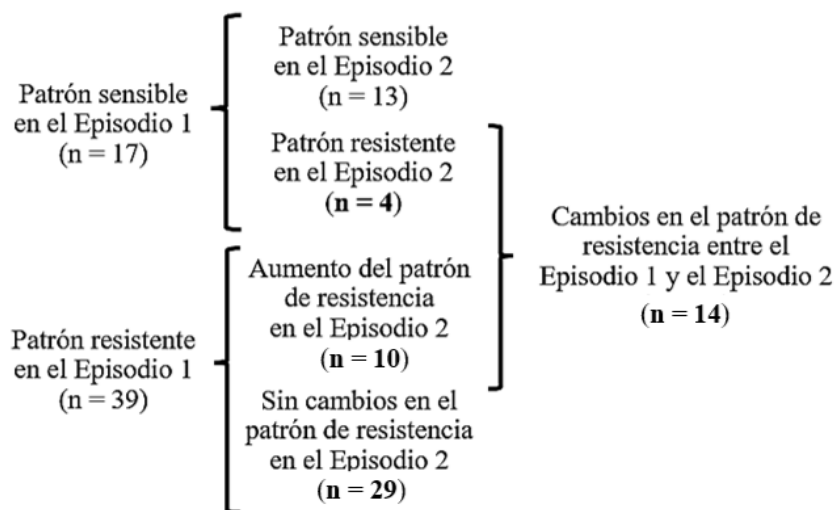
Variable	Resistencia antibiótica ausente (n = 42)	Resistencia antibiótica presente (n = 14)
<b>Sexo</b>		
Femenino	24 (42.9%)	11 (19.6%, 31.4%)
Masculino	18 (32.1%)	3 (5.4%, 14.3%)
<b>Año de atención</b>		
2018	4 (7.1%)	2 (3.6%, 33.3%)
2019	10 (17.9%)	4 (7.1%, 28.6%)
2020	15 (26.8%)	2 (3.6%, 11.7%)
2021	6 (10.7%)	2 (3.6%, 25%)
2022	7 (12.5%)	4 (7.1%, 36.4%)
<b>Intervalo de tiempo entre episodios</b>		
Menos de un mes	18 (32.1%)	8 (14.3%, 30.7%)
Un mes	13 (23.2%)	3 (5.4%, 18.7%)
Dos meses	8 (14.3%)	3 (5.4%, 27.2%)
Tres meses	3 (5.4%)	3 (5.4%, 50%)

<b>Recurrencia del diagnóstico al ingreso al estudio</b>		
Primer episodio	27 (48.2%)	11 (19.6%, 28.9%)
Recurrencia	15 (26.8%)	3 (5.4%, 16.7%)
<b>Alteración funcional neurogénica</b>		
Ausente	38 (67.9%)	13 (23.2%, 25.5%)
Presente	4 (7.1%)	1 (1.8%, 20%)
<b>Presencia de algún grado de reflujo vesico-ureteral</b>		
No	33 (58.9%)	13 (23.2%, 28.2%)
Sí	9 (16.1%)	1 (1.8%, 10%)
<b>Dilatación del tracto urinario antenatal</b>		
No	39 (69.6%)	14 (25%, 26.4%)
Sí	3 (5.4%)	0 (0.0%, 0.0%)
<b>Dilatación del tracto urinario postnatal</b>		
No	35 (63.6%)	11 (20%, 23.9%)
Sí	6 (10.9%)	3 (5.5%, 33.3%)
<b>Presencia de alguna otra alteración estructural de la vía urinaria</b>		
No	35 (64.8%)	11 (20.4%, 23.9%)
Sí	6 (11.1%)	2 (3.7%, 25%)
<b>Estreñimiento</b>		
No	23 (42.6%)	7 (13%, 23.3%)
Sí	17 (31.5%)	7 (13%, 29.1%)
<b>Presencia de 1 o más factores de riesgo</b>		
No	21 (37.5%)	6 (10.7%, 22.2%)
Sí	21 (37.5%)	8 (14.3%, 27.6%)
<b>Presencia de 2 o más factores de riesgo</b>		
No	33 (58.9%)	10 (17.9%, 23.2%)
Sí	9 (16.1%)	4 (7.1%, 30.8%)
<b>Cambio de localización de la infección de vías urinarias entre episodios</b>		
No	35 (62.5%)	9 (16.1%, 20.4%)
Sí	7 (12.5%)	5 (8.9%, 41.7%)

Para la descripción de esta variable, se separaron en dos grupos los registros: Grupo 1: aquellos que presentaron en el Episodio 1 un patrón sensible (n = 17, 30.4%) y Grupo 2: aquellos que presentaron en el Episodio 1 un patrón de resistencia (n = 39, 69.6%). De esta

forma, para el Grupo 1 se evidenció un cambio en el patrón de resistencia en 4 casos (23.5% dentro del grupo y 7.14% en el acumulado), mientras que para el Grupo 2 esto se presentó en 10 casos (25.6% dentro del grupo y 17.8% en el acumulado). El proceso realizado se resume en la **Figura 2**.

**Figura 2 - Cambios en el patrón de resistencia antibiótico entre grupos según el patrón de resistencia presentado en el Episodio 1**



Adicionalmente, se exploró el comportamiento de los microorganismos aislados en los 15 casos considerados positivos. En el Episodio 1, 13 (92.8%) de los casos fueron causados por *Escherichia coli*, mientras que tan solo 1 (7.2%) fue por *Proteus mirabilis*. En el Episodio 2, se aisló *Escherichia coli* en 12 casos (85.6%), *Proteus mirabilis* en 1 caso (7.2%) y *Citrobacter spp.* en 1 caso (7.2%). Se presentó un cambio de aislamiento de microorganismo con relación al Episodio 1 en 3 casos, siendo estos: 1) de *Proteus mirabilis* a *Escherichia coli*, 2) de *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* y 3) de *Escherichia coli* a *Citrobacter spp.*

Finalmente, frente al tratamiento antibiótico de estos casos positivos, se presenta en la **Tabla 16** el resumen de los microorganismos aislados y antibióticos utilizados en cada una de las fases del tratamiento durante ambos Episodios para cada uno de los casos de cada Grupo.

**Tabla 16 - Resumen de microorganismos y antibióticos utilizados para los casos positivos de estudio (n = 14)**

Grupo	Episodio 1			Episodio 2		
	Antibiótico empírico	Aislamiento	Antibiótico etiológico	Antibiótico empírico	Aislamiento	Antibiótico etiológico
1	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> multisensible	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA	Cefalosporina de segunda generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> multisensible	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Proteus mirabilis</i> Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> multisensible	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEE + Resistente a TMP-SMX	Quinolona
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> multisensible	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación
2	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de segunda generación	<i>Escherichia coli</i> BLEE	Carbapenémico
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Sensible a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA + Resistente a TMP-SMX	Cefalosporina de primera generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Sensible a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de segunda generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación	Cefalosporina de tercera generación	<i>Escherichia coli</i> Hiperproducción TEM y SHV	Trimetoprima + sulfametoxazol
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación	Cefalosporina de segunda generación	<i>Escherichia coli</i> BLEE	Amikacina
	Cefalosporina de cuarta generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de cuarta generación	Carbapenémico	<i>Escherichia coli</i> BLEE	Carbapenémico
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación
	Cefalosporina de primera generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación	Cefalosporina de segunda generación	<i>Escherichia coli</i> BLEE	Amikacina

	Cefalosporina de primera generación	<i>Proteus mirabilis</i> Intermedio a Cefazolina	Cefalosporina de primera generación	Cefalosporina de segunda generación	<i>Escherichia coli</i> BLEA   Resistente a Cefazolina	Cefalosporina de segunda generación
--	-------------------------------------	---	-------------------------------------	-------------------------------------	---	-------------------------------------

## 7.2. Análisis bivariado

Para dar respuesta al objetivo general de esta investigación, en el primer momento del análisis de las variables, se utilizaron tablas de contingencia para determinar una asociación estadísticamente significativa entre las variables independientes y la variable de “Resistencia antibiótica”. Se aclara que no se realizaron análisis por subgrupos de edad debido a que esta variable no está asociada con resistencia antibiótica según lo reportado en la literatura.

Para las variables inicialmente propuestas, se inició con el cálculo de la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y su correspondiente significación estadística o valor p. En ninguno de los casos se evidenció un resultado de  $\chi^2$  mayor a 3.841 asociado a un valor p menor a 0.05, lo cual no permitió rechazar la hipótesis nula, significando la no existencia de asociación entre las variables. Sin embargo, dado que se contó con un tamaño de muestra pequeño, se aplicó también el Test exacto de Fisher. Al igual que la anterior prueba estadística, no se encontró asociación entre las variables estudiadas. El resumen de los resultados para cada variable se presenta en la **Tabla 17**.

**Tabla 17 - Análisis de asociación de las variables propuestas con relación a la variable “Resistencia antibiótica”**

Variable	$\chi^2$	p	Test exacto de Fisher
<b>Variables sociodemográficas</b>			
Sexo	2.06	0.151	0.208
Año de atención	2.66	0.616	0.567
Intervalo de tiempo entre episodios	1.83	0.609	0.753
Recurrencia al momento del ingreso	0.982	0.322	0.510
<b>Factores de riesgo</b>			
Alteración funcional neurogénica	0.073	0.787	1.000
Reflujo vesico-ureteral	2.26	0.688	0.920
Dilatación del tracto urinario antenatal	1.06	0.304	0.565

Dilatación del tracto urinario postnatal	0.352	0.553	0.678
Otras alteraciones estructurales de la vía urinaria	8.21	0.223	0.328
Estreñimiento	0.236	0.627	0.757
<b>Variables del Episodio 1 (Ingreso al estudio)</b>			
Localización de la IVU	1.46	0.227	0.247
Estado clínico al ingreso	2.67	0.264	0.493
Antibiótico empírico utilizado	2.26	0.894	1.000
Duración de antibiótico empírico	8.74	0.120	0.127
Origen de la muestra	3.68	0.159	0.179
Microorganismo aislado en urocultivo	2.71	0.745	0.940
Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo	0.028	0.867	1.000
Antibiótico etiológico utilizado	4.06	0.852	0.938
Duración de antibiótico etiológico	9.77	0.135	0.170
<b>Variables del Episodio 2 (Seguimiento)</b>			
Localización de la IVU	0.249	0.618	1.000
Estado clínico al ingreso	1.69	0.429	0.298

Ante los resultados encontrados, durante el análisis, y tomando en cuenta la plausibilidad biológica encontrada en la literatura, se plantearon variables independientes para buscar asociación con la variable de “Resistencia antibiótica”. Se aplicaron la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y su correspondiente valor de probabilidad o valor p, así como el Test exacto de Fisher sin encontrar asociaciones entre las variables, no permitiendo rechazar la hipótesis nula. El resumen de los resultados para cada una de las nuevas variables planteadas se presenta en la **Tabla 18**.

**Tabla 18 - Análisis de asociación de las nuevas variables con relación a la variable “Resistencia antibiótica”**

Variable	$\chi^2$	p	Test exacto de Fisher
Presencia de 1 o más factores de riesgo	0.215	0.643	0.761
Presencia de 2 o más factores de riesgo	0.301	0.584	0.717

Cambio de localización de la IVU con relación al Episodio 1	2.26	0.133	0.151
Empeoramiento del estado clínico con relación al Episodio 1	2.26	0.133	0.151
Variación de microorganismo con relación al Episodio 1	0.778	0.378	0.398
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1	1.46	0.227	0.423
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1	2.88	0.089	0.129
Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1	0.339	0.560	1.000
Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1	0.467	0.495	0.734
Descenso en el espectro antibiótico del tratamiento empírico al etiológico en el Episodio 1	1.06	0.304	0.565

### 7.3. *Análisis de regresión*

En un segundo momento durante el análisis de las variables, se planteó una regresión logística binominal para estimar la asociación de un conjunto de variables independientes con la variable de “Resistencia antibiótica”. Para esto, se diseñaron en un primer momento modelos para cada uno de los subgrupos de variables independientes operacionalizadas en esta investigación (a. Variables sociodemográficas, b. Variables de factores de Riesgo, c. Variables del Episodio 1, d. Variables no relacionadas a diagnóstico y tratamiento del Episodio 2 y e. Variables emergentes mencionadas en el Análisis bivariado) y, posteriormente, se diseñaron modelos con combinaciones de estas variables.

En general, los modelos basados en los subgrupos de variables independientes mencionados previamente presentaron una  $R^2$  de McFadden cercana a 0, resultando en malos modelos sin explicación de la variable dependiente. Al realizar combinaciones de variables de los

distintos subgrupos o al aumentar el número de variables incluidas en cada modelo se encontró la misma tendencia. Se presentan a continuación los modelos por subgrupos más relevantes estadísticamente con sus respectivos resultados estadísticos (**Tabla 19**).

**Tabla 19 – Modelos discriminados por subgrupos de variables y las medidas de ajuste de los modelos**

<b>Modelos</b>	<b>Varianza</b>	<b>AIC</b>	<b>R<sup>2</sup> de McFadden</b>
<b>Modelo # 1 – Variables sociodemográficas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad.</li> <li>• Sexo.</li> <li>• Año de la atención.</li> <li>• Intervalo de tiempo entre episodios.</li> <li>• Recurrencia al ingreso.</li> </ul>	53.7	73.7	0.147
<b>Modelo # 2 – Factores de riesgo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración funcional neurogénica.</li> <li>• Algún grado de Reflujo vesico-ureteral.</li> <li>• Dilatación del tracto urinario antenatal.</li> <li>• Dilatación del tracto urinario postnatal.</li> <li>• Alguna otra alteración estructural de la vía urinaria.</li> <li>• Estreñimiento.</li> </ul>	44.9	58.9	0.233
<b>Modelo # 3 – Variables del Episodio 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localización de la IVU.</li> <li>• Estado clínico al ingreso.</li> <li>• Origen de la muestra</li> <li>• Antibiótico empírico utilizado.</li> <li>• Microorganismo aislado en urocultivo.</li> <li>• Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo.</li> <li>• Antibiótico etiológico utilizado.</li> </ul>	41.4	87.4	0.342
<b>Modelo # 4 – Variables del Episodio 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localización de la IVU.</li> <li>• Estado clínico al ingreso.</li> </ul>	61.3	69.3	0.026
<b>Modelo # 5 – Variables emergentes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variación de microorganismo.</li> <li>• Presencia de 1 o más factores de riesgo.</li> <li>• Presencia de 2 o más factores de riesgo.</li> <li>• Cambio de localización de la IVU.</li> </ul>	47.3	71.3	0.250

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empeoramiento del estado clínico al ingreso entre episodios.</li> <li>• Necesidad de aumento del espectro antibiótico durante el Episodio 1.</li> <li>• Descenso en el espectro antibiótico del tratamiento empírico al etiológico en el Episodio 1.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1.</li> </ul>			
---	--	--	--

Se continuó la exploración de diferentes modelos sin cambios en la tendencia mencionada. Después de múltiples modelaciones, se seleccionó el modelo que presentó el mayor valor de  $R^2$  de McFadden y valores de p significativos en la Prueba Ómnibus de Razón de Verosimilitud. Sin embargo, aceptando que por las tendencias encontradas hasta ahora y el tamaño de la muestra, este no respetó el principio de parsimonia y fue compuesto por un número significativo de variables. Se procedió con el análisis de coeficientes a través de la estimación del valor p y el OR con su respectivo intervalo de confianza de 95%, encontrando resultados sin significación estadística. En el análisis de colinealidad se encontró una colinealidad severa en múltiples variables a partir de la estimación de la tolerancia y el Factor de inflación de la varianza (VIF), indicando que varios predictores del modelo estuvieron relacionados entre sí. Se resumen los procedimientos realizados en las **Tablas 20 – 23**.

**Tabla 20 – Modelo de regresión binomial seleccionado (# 6) y las medidas de ajuste del modelo**

Modelo	Varianza	AIC	R <sup>2</sup> de McFadden
<b>Modelo # 6</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo.</li> <li>• Año de la atención.</li> <li>• Intervalo de tiempo entre episodios.</li> <li>• Recurrencia al ingreso.</li> <li>• Presencia de 1 o más factores de riesgo.</li> <li>• Presencia de 2 o más factores de riesgo.</li> <li>• Localización de la IVU (Episodio 1).</li> <li>• Sensibilidad antimicrobiana (Episodio 1).</li> <li>• Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1).</li> <li>• Necesidad de aumento del espectro antibiótico durante el Episodio 1.</li> <li>• Cambio de localización de la IVU entre episodios.</li> <li>• Empeoramiento del estado clínico al ingreso entre episodios.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1.</li> <li>• Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1.</li> </ul>	9.66e-8	50.0	1.000

**Tabla 21 - Prueba Ómnibus de Razón de Verosimilitud del Modelo # 6**

Predictor	$\chi^2$	p
Sexo	32.76	< .001
Año	31.02	< .001
Intervalo de tiempo entre episodios	29.68	< .001
Recurrencia al ingreso	15.84	< .001
Presencia de 1 o más factores de riesgo	23.34	< .001
Presencia de 2 o más factores de riesgo	15.49	< .001
Localización de la IVU (Episodio 1)	29.15	< .001
Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 1)	5.55	0.019
Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1)	35.37	< .001
Necesidad de aumento del espectro antibiótico durante el Episodio 1	29.75	< .001

Cambio de localización de la IVU	17.90	< .001
Empeoramiento del estado clínico al ingreso entre episodios	35.89	< .001
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1.	31.02	< .001
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1	25.50	< .001
Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1	29.86	< .001

**Tabla 22 - Análisis de coeficientes del Modelo # 6**

Predictor	Estimador	Z	p	OR	Intervalo de Confianza al 95%	
					Inferior	Superior
Constante	2679.2	0.00450	0.996	∞	0.00	∞
<b>Sexo</b>						
Masculino – Femenino	448.3	0.00516	0.996	5.13e+194	0.00	∞
<b>Año</b>						
2019 – 2018	-126.1	-0.00151	0.999	1.76e -55	0.00	∞
2020 – 2018	-87.1	-0.00109	0.999	1.51e -38	0.00	∞
2021 – 2018	-1338.4	-0.00529	0.996	0.00	0.00	∞
2022 – 2018	-682.3	-0.00390	4.85e-297	0.997	0.00	∞
<b>Intervalo de tiempo entre episodios</b>						
Un mes – Menos de un mes	-126.1	-0.00151	0.999	1.76e-55	0.00	∞
Dos meses – Menos de un mes	-87.1	-0.00109	0.999	1.51e-38	0.00	∞
Tres meses – Menos de un mes	-1338.4	-0.00529	0.996	0.00	0.00	∞
<b>Recurrencia al ingreso</b>						
Primer episodio – Recurrencia	-230.0	-0.00573	0.995	1.27e-100	0.00	∞
<b>Presencia de 1 o más factores de riesgo</b>						
SI – NO	-633.0	-0.00540	0.996	1.27e-275	0.00	∞
<b>Presencia de 2 o más factores de riesgo</b>						
SI – NO	-168.7	-0.00228	0.998	5.53e-74	0.00	∞
<b>Localización de la IVU (Episodio 1)</b>						
Baja – Alta	-888.2	-0.00664	0.995	0.00	0.00	∞
<b>Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 1)</b>						
Sensible – Resistente	-80.0	-0.00189	0.998	1.72e-35	0.00	∞
<b>Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1)</b>						
Escherichia coli – Enterobacter spp	-839.7	-0.00220	0.998	0.00	0.00	∞
Klebsiella spp – Enterobacter spp	-640.0	-0.00124	0.999	1.12E-278	0.00	∞
Citrobacter spp – Enterobacter spp	627.9	0.00157	0.999	4.73E+272	0.00	∞
Proteus mirabilis – Enterobacter spp	-915.7	-0.00237	0.998	0.00	0.00	∞

Pseudomonas spp – Enterobacter spp	-882.1	-0.00201	0.998	0.00	0.00	∞
<b>Necesidad de aumento del espectro antibiótico durante el Episodio 1</b>						
SI – NO	1236.5	0.00517	0.996	∞	0.00	∞
<b>Cambio de localización de la IVU</b>						
SI – NO	513.3	0.00455	0.996	8.03E+222	0.00	∞
<b>Empeoramiento del estado clínico al ingreso entre episodios</b>						
SI – NO	-1073.1	-0.00633	0.995	0.00	0.00	∞
<b>Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1</b>						
SI – NO	-2000.8	-0.00551	0.996	0.00	0.00	∞
<b>Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1</b>						
SI – NO	1172.4	0.00473	0.996	∞	0.00	∞
<b>Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1</b>						
SI – NO	744.0	0.00200	0.998	∞	0.00	∞

**Tabla 23 - Estadísticas de Colinealidad del Modelo # 6**

<b>Predictor</b>	<b>VIF</b>	<b>Tolerancia</b>
Sexo	12.49	0.0801
Año	4.99	0.2004
Intervalo de tiempo entre episodios	3.87	0.2583
Recurrencia al ingreso	5.92	0.1690
Presencia de 1 o más factores de riesgo	20.49	0.0488
Presencia de 2 o más factores de riesgo	6.73	0.1486
Localización de la IVU (Episodio 1)	23.68	0.0422
Sensibilidad antimicrobiana en el urocultivo (Episodio 1)	7.54	0.1326
Microorganismo aislado en urocultivo (Episodio 1)	1.37	0.7281
Necesidad de aumento del espectro antibiótico durante el Episodio 1	30.19	0.0331
Cambio de localización de la IVU	20.34	0.0492
Empeoramiento del estado clínico al ingreso entre episodios	16.58	0.0603
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1	32.08	0.0312
Uso de Cefalosporinas de primera generación en el tratamiento etiológico durante el Episodio 1	36.25	0.0276
Uso de Cefalosporinas de segunda generación en el tratamiento empírico durante el Episodio 1	1.04	0.9574

## 8. Discusión

Los resultados de esta investigación proporcionan una caracterización detallada de la población pediátrica con IVU en el periodo comprendido entre 2018 y 2022. La variable del sexo presentó una relación cercana al 2:1, con predominio del diagnóstico en mujeres, tal como se ha reportado en la literatura (10). La muestra de 56 pacientes evidenció que más de la mitad de la muestra (51.8%) tenía al menos un factor de riesgo para desarrollar IVU, destacando la relevancia de considerar estos factores en la evaluación y manejo de estos pacientes.

En cuanto a las características clínicas, predominó el diagnóstico de IVU alta en ambos episodios y el porcentaje de cambio de la localización de la IVU entre episodios fue del 21.4%. Se observó una tendencia al empeoramiento del estado clínico al ingreso en el Episodio 2 en comparación con el Episodio 1. La distribución de los microorganismos aislados mostró una alta prevalencia de *E. coli* en ambos episodios, dato que está acorde con lo encontrado en la literatura (4, 10, 15).

El predominio del uso de cefalosporinas de primera generación como tratamiento empírico en el Episodio 1 fue claramente observado, con un uso en el 82.1% del total de casos. Sin embargo, resulta llamativo el significativo aumento en el uso de cefalosporinas de segunda generación como tratamiento empírico en el Episodio 2, con un uso en el 29.1% del total de recurrencias registradas, acompañado de una disminución en el empleo de cefalosporinas de primera generación, que se situó en un 56.4%.

Frente a la variable dependiente de este estudio, se presentó algún grado de aumento de la resistencia antibiótica en el aislamiento microbiano del Episodio 2 en el 25% de los casos documentados. Se presentó una característica llamativa en cuanto a la distribución del sexo de los pacientes, encontrando que el 31.4% de las mujeres incluidas en este artículo presentaron un desenlace considerado positivo en la variable dependiente, frente al 14.3% en hombres. Este hallazgo puede ser considerado como una tendencia a evaluar en futuras investigaciones.

En cuanto al análisis estadístico entre variables, tanto en el análisis bivariado como en la regresión logística binominal no se pudo establecer una asociación significativamente

estadísticas entre las múltiples variables propuestas frente a la resistencia antibiótica entre episodios. El hallazgo más destacado fue que no se encontró la suficiente evidencia estadística para respaldar la consideración de cambios en los esquemas antibióticos empíricos en el manejo de pacientes con recurrencias de IVU. Sin embargo, es importante mencionar que estos resultados podrían estar condicionados por el tamaño de la muestra seleccionada y la alta dispersión de los datos.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se reconoce que por el carácter retrospectivo de la investigación no se pudo establecer algún tipo de control sobre diferentes factores de exposición que pueden incidir en la colonización del tracto urinario por diferentes patógenos como los relacionados con el higiene personal o el uso de antibióticos sin orden médica, por mencionar algunos. Además, no existió ningún tipo de enmascaramiento o aleatorización entre los pacientes y los profesionales que formularon el tratamiento antibiótico en los episodios de IVU.

Adicionalmente, el tamaño de la muestra fue menor a otros estudios y la dispersión de los datos fue alta, limitando el análisis estadístico. A pesar de la subcategorización por los factores de riesgo mencionados en la literatura para resistencia antibiótica: disfunción vejiga-intestino, anomalías de la vía urinaria y uso de profilaxis antibiótica y algunos propuestos por su plausibilidad biológica como el tipo de antibiótico utilizado o el deterioro del estado clínico en el Episodio 2, no se logró establecer un método efectivo para mitigar los efectos de la varianza en el estudio. No se consideró realizar un análisis respecto a la edad de los pacientes debido a que esta variable no se ha considerado determinante para resistencia antibiótica y tan solo se ha descrito su asociación, ampliamente, en el desarrollo de IVU propiamente.

A pesar de estas consideraciones, al realizar un análisis crítico de los resultados a partir del criterio clínico, se puede considerar que es razonable reiniciar el mismo antibiótico utilizado en el primer episodio de IVU ante casos de recurrencia como manejo empírico. Lo anterior, teniendo en cuenta que en las guías clínicas consultadas no se menciona el cambio de antibiótico en caso de recurrencia, sino la individualización del paciente, la determinación etiológica del agente causal y la evaluación del riesgo de daño renal secundario (1, 5, 16).

Otro hallazgo de esta investigación fue la tendencia de los profesionales frente al uso de cefalosporinas de segunda generación como tratamiento inicial en las recurrencias de IVU. Considerando que esta práctica es empírica y no está recomendada en la guías clínicas (1, 5, 16), se sugiere no aumentar el espectro antimicrobiano en caso de recurrencia de IVU a menos que el paciente presente las condiciones clínicas pertinentes para considerarlo. Por lo demás, en pacientes estables hemodinámicamente y con bajo riesgo de cicatriz renal secundaria, es razonable el uso de antibióticos de bajo espectro como tratamiento empírico.

Teniendo en cuenta que la resistencia antibiótica es un problema de salud pública que puede conllevar a un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad en pacientes pediátricos (57, 58), estas recomendaciones apuntan a emplear opciones terapéuticas con un espectro antimicrobiano más reducido con el objetivo de minimizar la presión antibiótica ejercida sobre los uro-patógenos y otras bacterias del organismo. Esto podría contribuir a disminuir la proliferación de microorganismos multirresistentes en nuestro medio, preservando la eficacia de los antibióticos existentes y asegurando opciones terapéuticas efectivas para las generaciones futuras.

Es esencial fomentar prácticas clínicas basadas en la evidencia, la concientización sobre el uso responsable de antibióticos y la implementación de políticas de control de infecciones, buscando abordar de manera integral el desafío que representa la resistencia antibiótica en el ámbito pediátrico y contribuir a la sostenibilidad de la salud pública. Por esta razón, además de reevaluar la pertinencia del uso de antibióticos de amplio espectro en recurrencias de IVU, como sugerencia a futuro se plantea la realización de estudios multicéntricos que busquen a) establecer la epidemiología local y nacional de los uro-patógenos involucrados en recurrencias de IVU y b) evaluar los factores asociados a los cambios en los patrones de resistencia entre episodios de IVU en la población pediátrica.

## 9. Conclusiones

En la población analizada, solo el 25% de los pacientes presentó un aumento en el patrón de resistencia antibiótica con respecto al Episodio 1. A pesar del tamaño de la muestra incluida en este estudio, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas en los análisis bivariados y, como era de esperar según los resultados de este primer momento, tampoco en los análisis de regresión logística binominal realizados.

Sin embargo, es relevante destacar una característica específica: se observó una mayor prevalencia de resistencia antibiótica entre los episodios en pacientes mujeres. En la literatura, el sexo femenino a los 4 años se había identificado hasta ahora como un factor de riesgo para infecciones de vías urinarias pero no para resistencia antibiótica. Se requieren más estudios que evalúen la asociación entre el sexo y la edad con la resistencia antibiótica en los casos de recurrencias de IVU en pediatría.

Aunque es evidente que se necesitan más investigaciones con muestras más extensas para corroborar estos resultados, es destacable en este estudio que el uso previo de antibióticos no se estableció como un factor de riesgo para la generación de resistencia. Por lo tanto, podría considerarse el uso de un antibiótico de menor espectro (el mismo utilizado en el episodio previo) en nuevos episodios de IVU en la población pediátrica. Esta perspectiva sugiere la necesidad de reevaluar la pertinencia e indicación del uso de antibióticos de amplio espectro, basándose únicamente en el antecedente de uso previo de antibióticos, con el objetivo de promover un uso más razonable de estos medicamentos.

## 10. Referencias

1. Prajapati H. Urinary tract infections in children. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2018;28(7):318–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.04.009>
2. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on associated risk factors, diagnosis, and management of recurrent urinary tract infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):152–9.
3. Hudson A, Romao RLP, MacLellan D. Urinary tract infection in children. *Cmaj.* 2017;189(16):E608.
4. Polanco Hinostroza F, Loza Munarriz R. Resistencia antibiótica en infecciones urinarias en niños atendidos en una institución privada, periodo 2007-2011. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2013;24(3):210–216. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2013000300006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000300006)
5. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Current Opinion in Pediatrics.* 2013.
6. Abril C, Montaña A, Rubiano A. FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPEUTICA EN INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS PEDIÁTRICA POR ESCHERICHIA COLI RESISTENTE A CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN. Universidad del Bosque, Fundación Universitaria Sanitas.; 2020.
7. Awais M, Rehman A, Baloch NUA, Khan F, Khan N. Evaluation and management of recurrent urinary tract infections in children: State of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(2):209–31.
8. Hollingworth W, Busby J, Butler CC, O'Brien K, Sterne JAC, Hood K, et al. The Diagnosis of Urinary Tract Infection in Young Children (DUTY) Study Clinical Rule: Economic Evaluation. *Value Heal* [Internet]. 2017;20(4):556–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.01.003>
9. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):519–26.
10. NICE. Urinary tract act infection (lower): antimicrobial prescribing. Nice.

2018;(October 2018):35p.

11. Pinzón-Fernández MV, Zúñiga-Cerón LF, Saavedra-Torres JS. Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes. *Rev la Fac Med.* 2018;66(3):393–8.
12. Rodado M, Zhu F, Asmar B A-HN. Risk Factors for community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum B-lactamase. *Repositorio Universidad del Rosario.* 2018.
13. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(1):17–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.003>
14. Castrillón Spitia JD, Machado-Alba JE, Gómez Idarraga S, Gómez Gutierrez M, Remolina León N, Ríos Gallego JJ. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. *Infectio.* 2018;23(1):45.
15. Napolitano M, Ravelli A. Urinary tract infections in infants and children. *Imaging Interv Urin Tract Infect Urosepsis.* 2018;231–46.
16. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2017;13(6):567–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.018>
17. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on associated risk factors, diagnosis, and management of recurrent urinary tract infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):152–9.
18. Balighian E, Burke M. Urinary tract infections in children. *Pediatr Rev.* 2018;39(1):3–12.
19. Veauthier B, Miller M V. Urinary Tract Infections in Young Children and Infants: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020;102(5):278–85. Available from: <http://dx.doi.org/>
20. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1659–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30676-0)
21. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am* [Internet].

- 2019;66(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.002>
22. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric Urinary Tract Infections. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2011;29(3):637–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2011.04.004>
  23. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2020;96:65–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.006>
  24. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2020;663–74.
  25. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton H V., Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352.
  26. Yun KW, Kim HY, Park HK, Kim W, Lim IS. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(6):455–61.
  27. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance—A Pediatric Urologist’s View. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017;3(2–3):207–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.09.013>
  28. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638–45.
  29. RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25): 2367-76.
  30. Blais AS, Bolduc S, Moore K. Vesicoureteral reflux: From prophylaxis to surgery. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1–2):S13–8.
  31. Arya SC. Recurrent urinary tract infections: Relapses or reinfections? [1]. *J Infect Dis*. 2002;186(6):876.
  32. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to

- “first-line” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *Cmaj*. 1999;160(10):1436–40.
33. Duffy AM, Hernandez-Santiago V, Orange G, Davey PG, Guthrie B. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: Multilevel modelling analysis. *Br J Gen Pract*. 2013;63(609):238–43.
  34. Eremenko R, Barmatz S, Lumelsky N, Colodner R, Strauss M, Alkan Y. Urinary tract infection in outpatient children and adolescents: Risk analysis of antimicrobial resistance. Vol. 22, *Israel Medical Association Journal*. 2020. p. 236–40.
  35. Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Oraii A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2017;13(6):581–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.08.018>
  36. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(4):441–54.
  37. Canning DA. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *J Urol*. 2010;184(5):2135.
  38. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064–71.
  39. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(4):664–72.
  40. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008;122(6):1212–7.
  41. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Brandström P, Craig JC, et al. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(1).
  42. Ahmed MN, Vannoy D, Frederick A, Chang S, Lawler E. First-line antimicrobial

- resistance patterns of *Escherichia coli* in children with urinary tract infection in emergency department and primary care clinics. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(1):19–28.
43. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. 2016;171:116–21.
  44. Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: A prospective study. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):438–44.
  45. Brosh-Nissimov T, Navon-Venezia S, Keller N, Amit S. Risk analysis of antimicrobial resistance in outpatient urinary tract infections of young healthy adults. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(2):499–502.
  46. Lombardo-Aburto E. Abordaje pediátrico de las infecciones de vías urinarias. *Acta Pediátrica México*. 2018;39(1):85.
  47. Tosif S, Kaufman J, Fitzpatrick P, Hopper SM, Hoq M, Donath S, et al. Clean catch urine collection: Time taken and diagnostic implication. A prospective observational study. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(10):970–5.
  48. Primack W, Bukowski T, Sutherland R, Gravens-Mueller L, Carpenter M. What Urinary Colony Count Indicates a Urinary Tract Infection in Children? *J Pediatr* [Internet]. 2017;191:259-261.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.012>
  49. Sheu JN, Chang HM, Chen SM, Hung TW, Lue KH. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children. *J Urol* [Internet]. 2011;186(5):2002–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.025>
  50. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, et al. Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(1):23–30.
  51. OMS. Plan De Acción Mundial Sobre La Resistencia a Los Antimicrobianos. IWorld Heal Organ. 2019;

52. de Castaño I, González C, Buitrago ZY, de Rovetto C. Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños. Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *Colomb Med.* 2007;38(2):100–6.
53. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):791–815.
54. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;16(8):e139–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30024-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30024-X)
55. Kong H AM mundial. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS. 2013;
56. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. COLOMBIA. 1993;1–19.
57. Romandini A, et al. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(4):393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.001>
58. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1): 1–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.001>