

## TRABAJO FINAL DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (ALICANTE)

# EPIDEMIOLOGÍA, AGENTES CAUSALES Y PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A LA ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN LA POBLACIÓN INFANTIL



**AUTOR:** José Antonio Antón Blasco

**TUTOR CLÍNICO:** Dr. D. Ignacio Izquierdo Fos, Médico Adjunto Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche

**TUTOR ACADÉMICO:** Dr. D. Sergio Padilla Urrea, Médico Adjunto Unidad Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche (Alicante) y Profesor Asociado de la Universidad Miguel Hernández de Elche

**CURSO ACADÉMICO:** 2018-2019

**CONVOCATORIA:** Ordinaria (Julio)

## ÍNDICE

---

<b>RESUMEN/ABSTRACT</b> .....	4
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.....	5
1.1. Concepto.....	5
1.2. Epidemiología.....	5
1.3. Etiología y patogenia.....	6
1.4. Manifestaciones clínicas.....	7
1.5. Diagnóstico.....	7
1.6. Tratamiento.....	8
2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	9
2.1. Generalidades.....	9
2.2. Mecanismos de resistencia.....	10
3. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	13
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	14
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
2. CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	14
3. TAMAÑO MUESTRAL.....	14
4. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ANALIZADAS .....	15
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	18
<b>DISCUSIÓN</b> .....	26
<b>CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	34

## RESUMEN/ABSTRACT

---

### RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La susceptibilidad de los patógenos causantes de ITU en la población pediátrica a la antibioterapia empírica utilizada ha ido disminuyendo de forma progresiva y por ello, resultará clave conocer las tasas de resistencia locales de los uropatógenos más frecuentes. Con ello, se podrá establecer un régimen de antibioterapia empírica adecuado a las características de la población local.

OBJETIVO: Determinar la tasa de resistencia a los principales antibióticos (gentamicina y cefotaxima) utilizados como tratamiento empírico de la ITU con criterios de ingreso. Además, como objetivos secundarios se pretende conocer los factores de riesgo asociados a dicha resistencia para establecer modificaciones en el protocolo terapéutico, describir las características epidemiológicas de los pacientes afectos y describir los gérmenes involucrados en la etiopatogenia de las ITU de nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo de tipo transversal de una cohorte de pacientes en edad pediátrica ingresados en el Servicio de Pediatría por ITU entre Enero de 2015 y Octubre de 2018. Se llevó a cabo una revisión de la Historia Clínica de los 151 pacientes incluidos y, mediante la misma, se recogieron las variables a estudio que posteriormente se analizaron con el fin de cumplir los objetivos descritos.

RESULTADOS: Las ITU conforman el 10% de los ingresos en el Servicio de Pediatría y, en el 64'2% de los casos están causadas por *Escherichia coli*, destacando además la existencia de un elevado porcentaje de BLEE (4'6%). La gentamicina fue la antibioterapia empleada en el 56,5% de los casos, objetivando que el 15'15% de los gérmenes aislados en el urocultivo eran resistentes a la misma. Los principales factores de riesgo asociados fueron el diagnóstico de malformación renal (RR 2'98, IC95% [1'10-8'05]), el ingreso en los seis meses previos (RR 11'48, IC95% [3'16-41'68]), la existencia de ITU previa (RR 3'45, IC95% [1'30-9'64]) y el estar tomando profilaxis antibiótica (RR 4'66, IC95% [1'62-13'4]). La cefotaxima presenta menos tasas de resistencia como antibioterapia empírica en la población general (7'69%), aunque se asocia a los mismos factores de riesgo que la gentamicina.

CONCLUSIONES: En base a los perfiles de resistencia antimicrobiana locales, la gentamicina parece un tratamiento inapropiado como tratamiento empírico inicial en nuestra población. La cefotaxima podría ser una buena opción en la población sin factores de riesgo, mientras que en caso de malformación renal y/o antecedentes patológicos de interés sería conveniente administrar una antibioterapia con la que dichos factores no presenten asociación significativa. En caso de sospecha y factores de riesgo de BLEE, según los perfiles de resistencia locales, la piperazilina-tazobactam y los carbapenems podrían ser una adecuada antibioterapia empírica.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The susceptibility of UTI-causing pathogens in the paediatric population to the empirical antibiotic therapy has been progressively decreasing and, therefore, it is key to know the local resistance rates of the most frequent uropathogens. This will enable the establishment of an empirical antibiotic therapy regimen appropriate to the characteristics of the local population.

**OBJECTIVE:** To determine the rate of resistance to the main antibiotics (gentamicin and cefotaxime) used as empirical treatment of UTI with criteria. In addition, the secondary objectives are to know the risk factors associated with this resistance in order to establish modifications in the therapeutic protocol, to describe the epidemiological characteristics of the affected patients and to describe the germs involved in the etiopathogenesis of the UTI in our population.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive observational cross-sectional study of a cohort of paediatric age patients admitted to the Paediatric Service by UTI between January 2015 and October 2018. A review of the Clinical History of the 151 patients included was carried out and the variables to be studied were collected and subsequently analysed in order to meet the objectives described.

**RESULTS:** The UTIs make up 10% of the admissions to the Paediatric Service and in 64.2% of the cases they are caused by *Escherichia coli*, highlighting the existence of a high percentage of ESBL (4.6%). Gentamicin was the antibiotherapy used in 56.5% of the cases, objectifying that 15.15% of the germs isolated in the urine culture were resistant to it. The main associated risk factors were: the diagnosis of renal malformation (RR 2'98, 95%CI [1'10-8'05]), admission in the previous six months (RR 11'48, 95%CI [3'16-41'68]), the existence of previous UTI (RR 3'45, 95%CI [1'30-9'64]) and taking antibiotic prophylaxis (RR 4'66, 95%CI [1'62-13'4]). Cefotaxime has lower rates of resistance as empirical antibiotic therapy in the general population (7'69%), although it is associated with the same risk factors as gentamicin.

**CONCLUSIONS:** Based on local antimicrobial resistance profiles, gentamicin appears to be an inappropriate choice as an initial empirical treatment in our population. Cefotaxime could be a good option in the population without risk factors, while in case of renal malformation and/or pathological history it would be convenient to administer an antibiotherapy with which these factors do not present a significant association. In case of suspicion and risk factors of ESBL, according to local resistance profiles, piperaziline-tazobactam and carbapenems seem to be an adequate empirical antibiotherapy.

## INTRODUCCIÓN

---

### 1. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

#### 1.1. CONCEPTO

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia y proliferación de microorganismos patógenos en el tracto urinario, que en condiciones normales es estéril, en un número significativo y asociada a síntomas clínicos<sup>1</sup>. Con dicho término, se engloban un grupo muy heterogéneo de infecciones que pueden afectar, por un lado, a la uretra y la vejiga (vías urinarias bajas) o, por otro, a los uréteres, pelvis renal, cálices o parénquima renal (vías urinarias altas)<sup>2, 3</sup>. De todas ellas, en el presente trabajo se abordará la pielonefritis aguda (PNA), siendo ésta la infección urinaria que se presenta con fiebre (generalmente, con temperatura superior a 38'5°C) y signos biológicos de inflamación (como elevación de la proteína C reactiva -PCR-, la procalcitonina -PCT- o la velocidad de sedimentación globular)<sup>3,4</sup>.

#### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La ITU constituye la infección bacteriana no respiratoria más frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia aproximada del 2 al 5%. Según datos de la Asociación Española de Pediatría<sup>3</sup>, el 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los siete años de vida, siendo especialmente relevante la alta probabilidad de recurrencia de estas afecciones (entre el 15-20%) por reinfecciones con gérmenes distintos al del primer episodio.

En los primeros 6 meses de edad, es una patología más frecuente en varones con una relación niño/niña de aproximadamente 4-5/1. Sin embargo, a partir del año de vida se produce un incremento progresivo de la frecuencia en niñas de forma que, a partir de los 3 años de edad, la ITU es una patología que aparece en el 5% de las niñas con una relación niña/niño superior a 10/1<sup>2</sup>.

La importancia de las ITU radica en la afectación renal aguda que pueden producir y la cual aparece en el 50-80% de los pacientes pediátricos con ITU febril, de los cuales, un 20% desarrollan afectación cicatricial parenquimatosa. Además, hay que destacar que tras un primer episodio de ITU febril el 18-38% de los pacientes se diagnostica de RVU<sup>3</sup>. Ahora bien, la tasa de RVU secundario a patología quirúrgica ha disminuido de forma progresiva en los últimos años gracias a la implantación de los estudios ecográficos de forma rutinaria durante la gestación.

### 1.3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la población pediátrica, el 90% de las ITU están causadas por gérmenes gramnegativos y, concretamente, *Escherichia coli* constituye el germen aislado en el 80% de estos cuadros<sup>5</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta otras bacterias gramnegativas tales como *Proteus mirabilis* (involucrada en una gran cantidad de casos de cistitis), *Enterococcus Faecalis* (que adquiere relevancia en las ITU de neonatos y lactantes de menos de 3 meses) o *Klebsiella* spp y *Pseudomona* (las cuales adquieren importancia en aquellos casos en los que exista antibioterapia previa, antecedente de hospitalización o patología renal o urológica de base). Además, hay que destacar otros microorganismos menos frecuentes como las bacterias grampositivas. En la Tabla I aparecen reflejados todos los posibles gérmenes involucrados en la etiología de la ITU durante la infancia<sup>2,5</sup>.

Tabla I. Microorganismos causantes de ITU en la infancia	
Bacterias gramnegativas	Bacterias grampositivas
<i>Escherichia coli</i> .	<i>Enterococcus</i> spp
<i>Klebsiella</i> spp	<i>Streptococcus B</i>
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Serratia</i> spp	<i>Staphylococcus prophyticus</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<b>Virus</b>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Adenovirus</i>
<i>Citrobacter</i> spp	<i>Enterovirus</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Virus BK</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
Hongos	Parásitos
<i>Candida</i> spp	<i>Schistosoma haematobium</i>

Por su parte, los principales factores de riesgo para el desarrollo de ITU descritos en la bibliografía actual aparecen reflejados en la Tabla II<sup>3, 6</sup>.

Tabla II. Principales factores de riesgo de ITU descritos en la población pediátrica <sup>3</sup>	
Anomalías anatómicas del tracto urinario (RVU, megaureter primario, hidronefrosis,...)	Sexo femenino (a partir del año de edad)
Disfunción del tracto urinario inferior (vejiga neurógena)	Vulvovaginitis
Nefrourolitiasis	Oxiuriasis
Instrumentación de la vía urinaria	Sinequias vulvares
	Fimosis
	Estreñimiento
	Actividad sexual

#### 1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ITU varían en función de la edad de presentación de la misma, siendo necesario tener en cuenta que dada la baja capacidad discriminativa de la sintomatología miccional, en caso de duda, se deberá solicitar confirmación analítica y/o microbiológica para poder diagnosticar el cuadro<sup>3,4</sup>. De esta forma, mientras que en pacientes continentales y en fase verbal la polaquiruria y disuria son síntomas frecuentemente referidos, en lactantes (sobre todo menores de tres meses) el diagnóstico de ITU ha de realizarse basándose en la sospecha clínica. En este grupo, la fiebre sin foco es la manifestación más frecuente y tal y como indican todos los protocolos, su presencia obliga a la realización de un estudio de orina<sup>3,4</sup>.

#### 1.5. DIAGNÓSTICO

En la edad pediátrica, para confirmar o descartar una ITU, es necesario obtener una muestra de orina lo más estéril posible, y, para ello, mientras que en niños continentales la micción espontánea es la técnica de elección, en niños no continentales la colección de la misma resulta más complicada y existen varios métodos por los que podemos obtenerla<sup>2,3</sup>.

La bolsa colectora de orina es el método más sencillo pero con mayor riesgo de contaminación, por lo que únicamente será valorable si el resultado es negativo ya que, en caso de ser positivo, será necesario obtener una nueva muestra de confirmación estéril. Para la obtención de la misma existen dos métodos: el sondaje vesical y la punción suprapúbica, siendo esta última la técnica de referencia (por su elevada sensibilidad y especificidad) y estando especialmente indicada en niños menores de 1 mes o en aquellos casos en los que no sea posible el sondaje<sup>2,3,4</sup>.

La confirmación del diagnóstico vendrá dada por el aislamiento de gérmenes en cantidad significativa en el cultivo de una muestra de orina (Tabla III), si bien es cierto que previo al resultado del mismo y con el fin de determinar la necesidad o no de iniciar antibioterapia empírica, existen métodos que pueden ayudarnos a establecer una sospecha diagnóstica como son la tira reactiva de orina o el sedimento urinario<sup>3</sup>.

En cuanto a la realización de estudios de imagen complementarios para descartar anomalías anatómicas en el contexto de una primera ITU, destacan la ecografía abdominal y la cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Por su parte, para valorar la existencia de cicatrices secundarias a una PNA, se solicitará la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA). Las indicaciones de estas técnicas aparecen reflejadas en la Tabla IV<sup>3,4</sup>.

Tabla III. Interpretación resultados urocultivo según método recogida de orina <sup>3</sup>	
Método de recogida	Urocultivo positivo
Bolsa adhesiva colectora de orina	>100.000 UFC/ml, con elevada tasa de falsos positivos por contaminación. Precisa confirmación con muestra estéril
Chorro miccional medio	>100.000 UFC/ml
Sondaje vesical	>10.000 UFC/ml
Punción suprapúbica	Cualquier crecimiento de gérmenes gram negativos y crecimiento de algunos cientos de colonias en gérmenes grampositivos

Tabla IV. Criterios de solicitud de pruebas de imagen ante primer episodio de ITU infantil <sup>3,4</sup>				
TÉCNICA IMAGEN		Responde a tratamiento	ITU atípica	ITU recurrente
ECO renal	<6 meses	Diferida	Preferente	Preferente
	>6 meses	No	Preferente	Diferida
DMSA		No	Diferida	Diferida
CUMS	<6 meses	Valorar si ECO alterada	Diferida	Diferida
	>6 meses	No	Diferida*	Diferida*
Preferente: Durante el ingreso o de la forma más precoz posible Diferida: Tras 4-6 semanas de finalizar tratamiento (ECO y DMSA) o a solicitar en CCEE (CUMS) *No solicitar en mayores de 3 años				

### 1.6. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento será erradicar los microorganismos del tracto urinario y aliviar los síntomas, así como prevenir las recurrencias y complicaciones a largo plazo. Para ello, además de las medidas generales, es fundamental establecer una antibioterapia empírica adecuada que, en la mayor parte de los casos, se podrá realizar de forma ambulatoria. En la tabla V aparecen reflejados los criterios de ingreso hospitalario según las últimas recomendaciones<sup>7</sup>.

En cuanto al tratamiento, en caso de ITU baja o no complicada se recomienda, en menores de seis años administrar Amoxicilina-Ac. Clavulánico a 40-50 mg/kg/día y en mayores de seis años, Fosfomicina-Trometamol (dosis única de 2 gramos en pacientes menores de 12 años y dosis única de 3 gramos en mayores de 12 años). Por su parte, en la Tabla VI aparecen reflejados los tratamientos empíricos recomendados a nivel nacional para el tratamiento inicial de la infección del tracto urinario alta, PNA o ITU complicada en la edad pediátrica hasta resultado de cultivos<sup>7</sup>.



**Tabla V. Criterios de ingreso hospitalario<sup>7</sup>****Criterios generales**

Menor de tres meses  
 Afectación del estado general o aspecto séptico  
 Alteraciones electrolíticas o de la función renal  
 Anomalías nefrourológicas (RVU, uropatía obstructiva, etc.)  
 Enfermedad renal crónica o portadores de trasplante renal  
 Intolerancia oral  
 Antecedentes de inmunodeficiencia primaria o secundaria  
 Sospecha de mal cumplimiento terapéutico o no seguimiento  
 Falta de respuesta a tratamiento ambulatorio

**Considerar ingreso si ITU febril y uno o varios de los siguientes criterios**

Fiebre >38'5°C en pacientes entre los 3 y los 6 meses de edad  
 Persistencia de la fiebre tras 48-72 horas de tratamiento  
 Sospecha de microorganismo resistente (antibioterapia u hospitalización reciente, cateterismo)  
 Historia familiar de RVU o dilatación de la vía urinaria prenatal en estudio  
 Infecciones urinarias febriles de repetición  
 Elevación de reactantes de fase aguda (PCR >80-100 mg/L o PCT >2-5 ng/mL)

**Tabla VI. Tratamiento antibiótico empírico de la ITU alta, PNA o ITU complicada<sup>7</sup>****Sin ingreso hospitalario**

Cefixima oral 16mg/kg/día cada 12 horas el primer día; luego 8 mg/kg/día cada 24 horas hasta completar 10-14 días

**Con ingreso hospitalario**

Menor de un mes: ampicilina iv 100mg/kg/día c/6h + gentamicina iv 3-5 mg/kg/día c/24h  
 Mayor de un mes: gentamicina iv 5mg/kg/día c/24h o cefotaxima 150-200mg/kg/día c/6-8h

**2. RESISTENCIAS BACTERIANAS****2.1. GENERALIDADES**

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la resistencia bacteriana como un problema de Salud Pública mundial, incluyendo en la Resolución 51.171 de su Asamblea Anual de dicho año la necesidad de aumentar la vigilancia epidemiológica en el uso de antimicrobianos y la obligación de informar a los organismos competentes. A pesar de ello, el número estimado de infecciones causadas por bacterias multiresistentes es de 2.049.442 casos y se espera que, en 2050 y si no se establecen medidas para evitarlo, la resistencia antibiótica sea causante de 10.000.000 de muertes en el mundo<sup>8</sup>.

## 2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA

El conocimiento de los mecanismos por los que las bacterias desarrollan resistencias a los antibióticos es crucial a la hora de establecer políticas para la optimización del uso de la antibioterapia. En relación con ello, hay que saber que no todas las bacterias son inicialmente sensibles a todos los antimicrobianos y, de hecho, una bacteria puede ser resistente a un antibiótico sin que medie ningún mecanismo de adquisición como consecuencia de la resistencia natural o intrínseca que viene determinada genéticamente tal y como ocurre, por ejemplo, con la *Pseudomona aeruginosa* resistente a Amoxicilina-Ac. Clavulánico o *Enterobacter cloacae* resistente a cefalosporinas de primera y tercera generación<sup>9,10</sup>.

En contraposición, se encuentra la resistencia adquirida o extrínseca, en la que dentro de una especie que naturalmente es sensible a un antibiótico aparecen cepas resistentes al mismo<sup>9,10</sup>. Esta resistencia es adquirida por alteraciones en el material genético derivadas del uso inadecuado de antibióticos y las cuales pueden transmitirse verticalmente (en forma de mutaciones que se transmiten de célula madre a hija) o bien mediante difusión horizontal del material genético por transformación, transducción o conjugación<sup>9,10</sup>. Los mecanismos de adquisición de resistencia de los principales antibióticos se describen en la Tabla VII.

Tabla VII. Mecanismos resistencia antimicrobiana adquirida frente antibióticos <sup>10</sup>	
ANTIBIÓTICO	MECANISMOS DE RESISTENCIA
<b>β-LACTÁMICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de enzimas inactivantes (β-lactamasas)</li> <li>• Modificación proteínas fijadoras de penicilina (PBP)</li> <li>• Alteración porinas de bacterias gramnegativas</li> </ul>
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de enzimas inactivantes</li> <li>• Mutaciones cromosómicas de la diana ribosómica</li> </ul>
<b>QUINOLONAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de las dianas (topoisomerasa II y IV)</li> <li>• Alteración permeabilidad</li> <li>• Sistemas de expulsión activa</li> </ul>
<b>GLUCOPÉPTIDOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En <i>Enterococcus</i>: expresión de pentapéptidos de la pared bacteriana que no son reconocidos por los glucopéptidos</li> <li>• En <i>S. aureus</i>: engrosamiento de la pared bacteriana</li> </ul>
<b>TRIMETROPÍN SULFAMIDAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adquisición de genes <i>dfr</i> y <i>sul</i> que codifican proteínas con baja afinidad por el antibiótico</li> </ul>
<b>MACRÓLIDOS LINCOSAMIDAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacilos gramnegativos: resistencia intrínseca por impermeabilidad de membrana</li> <li>• Grampositivos: alteración de la diana ribosómica (gen <i>ermB</i>), enzimas inactivantes o mecanismos de expulsión activa (gen <i>mefE</i>)</li> </ul>
<b>CLORANFENICOL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de enzimas inactivantes</li> </ul>
<b>TETRACICLINAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mecanismos de expulsión activa</li> </ul>
<b>RIFAMPICINA LINEZOLID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones puntuales en el gen <i>rpoB</i></li> </ul>

### **3. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Como se ha comentado anteriormente, la ITU constituye una de las infecciones bacterianas más frecuentes y el precoz y adecuado tratamiento antimicrobiano permitirá, no sólo disminuir los síntomas y erradicar el patógeno, si no también evitar la progresión de la infección y disminuir el riesgo de daño renal<sup>2</sup>. Sin embargo, el diagnóstico etiológico no será posible hasta un mínimo de 24 horas después de haber incubado la muestra de orina, por lo que será necesario instaurar una antibioterapia empírica que permita hacer frente a la infección hasta el aislamiento definitivo del microorganismo causante del cuadro<sup>11</sup>.

Ahora bien, en los últimos años, la susceptibilidad de los microorganismos uropatógenos a antibióticos ampliamente utilizados como antibioterapia empírica en la ITU ha ido disminuyendo de forma progresiva y, por ejemplo, actualmente constituye un grave problema en muchas áreas el aumento progresivo de la cantidad de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación o del porcentaje de enterobacterias y *K. pneumoniae* con multirresistencias inducidas por betalactamasas (BLEE)<sup>12</sup>.

Con el fin de suplir estas adversidades, varias sociedades científicas como la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) o la AEPED han elaborado documentos de consenso y guías de práctica clínica con el fin de estandarizar la actuación de los facultativos frente a las ITU y controlar, de la mejor forma posible, la prescripción errónea de antibióticos que conlleva, a largo plazo, a un aumento de las resistencias a los mismos. En ellos, además de dar las pautas para un adecuado manejo diagnóstico, inciden en el hecho de que, para orientar el tratamiento empírico de una forma adecuada, se deberán considerar algunos datos clínicos y epidemiológicos para individualizar el tratamiento. Además, es necesario tener en cuenta la sensibilidad local de los principales microorganismos frente a los antimicrobianos considerados de primera elección en las guías clínicas ya que, en caso de presentar una resistencia local superior al 10%, éste estará desaconsejado como tratamiento empírico de un cuadro de PNA<sup>12</sup>.

En base a las últimas recomendaciones, el Servicio de Pediatría del HGUE redactó en Diciembre de 2018 un protocolo de manejo diagnóstico-terapéutico de la ITU en la población pediátrica en el que se potenciaba el papel de la gentamicina como antibioterapia de primera elección ante un episodio de ITU con criterios de ingreso, basándose en los estudios publicados a nivel nacional y en los datos de resistencia antibiótica autonómicos de la Conselleria de Sanitat de

la Comunidad Valenciana, en los que se evidencia una tasa de *E. Coli* resistente a gentamicina del 5'62%<sup>13</sup>.

Sin embargo, en la práctica clínica diaria, se ha evidenciado un aumento progresivo de ITU causadas por gérmenes resistentes a la gentamicina, planteándose de esta forma la duda de si realmente la antibioterapia empírica propuesta según las recomendaciones nacionales es adecuada en nuestro servicio. En este contexto nace el presente estudio, en relación con la necesidad de realizar una evaluación periódica de la prevalencia y perfiles de resistencia bacteriana de los uropatógenos más frecuentes, y así, poder establecer un régimen de antibioterapia empírica adecuado a las características de la población infantil del Departamento de Salud de Elche.

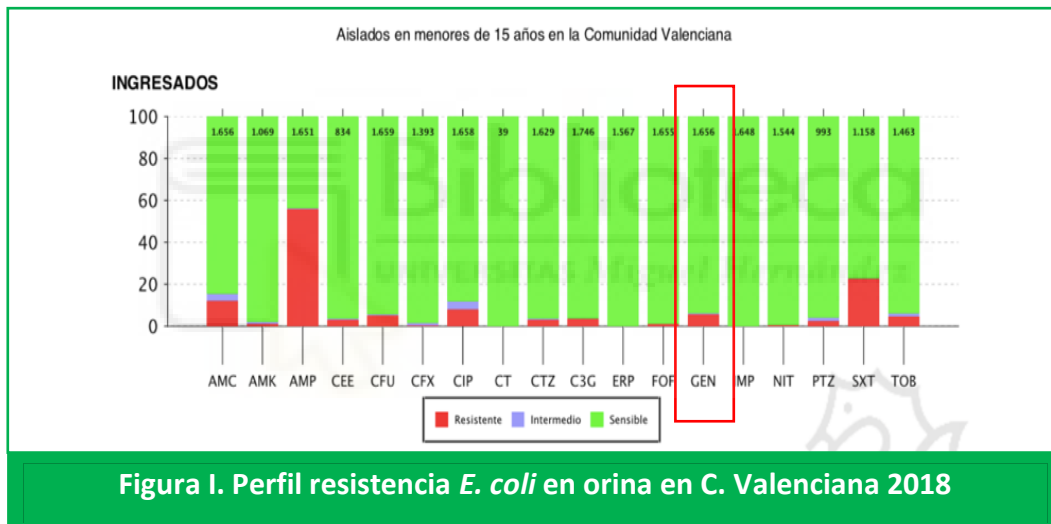


Figura I. Perfil resistencia *E. coli* en orina en C. Valenciana 2018

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

### **1. HIPÓTESIS**

El presente estudio nace partiendo de una hipótesis inicial según la cual la tasa de resistencias a gentamicina como antibioterapia empírica de ITU con criterios de ingreso en la población pediátrica del Departamento de Salud de Elche es superior a la evidenciada en otros lugares de España.

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1. OBJETIVO PRIMARIO**

Describir las tasas de resistencia antimicrobiana a los principales antibióticos (gentamicina y cefotaxima) utilizados como tratamiento empírico de la ITU con criterios de ingreso en la población infantil del Departamento de Salud de Elche.

#### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Como objetivos secundarios, con el presente estudio nos planteamos:

- Conocer los factores de riesgo de resistencia antimicrobiana a la gentamicina y cefotaxima. Esto permitiría establecer modificaciones en el protocolo diagnóstico-terapéutico del servicio y ajustarlo a las tasas de resistencia evidenciadas a nivel local.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes afectos de ITU con criterios de ingreso así como las tasas de reinfección y otros antecedentes patológicos de interés.
- Describir los gérmenes involucrados en la etiopatogenia de las ITU de población infantil ingresadas en nuestro.
- Describir los resultados de las pruebas complementarias realizadas durante el proceso diagnóstico de las ITU ingresadas en nuestro centro, incluidas las tasas de lesiones renales evidenciadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo de tipo transversal de una cohorte de pacientes en edad pediátrica ingresados en el Servicio de Pediatría por ITU entre Enero de 2015 y Octubre de 2018.

### 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En dicho estudio fueron incluidos todos los pacientes ingresados en las tres secciones del Servicio de Pediatría (Neonatos, Lactantes y Escolares), entre Enero de 2015 y Octubre de 2018, con edades comprendidas entre un día de vida y catorce años y con diagnóstico principal al alta de “infección del tracto urinario”. Dicho diagnóstico es registrado en el informe de alta del episodio asistencial bajo el código CIE-10: N39.0.

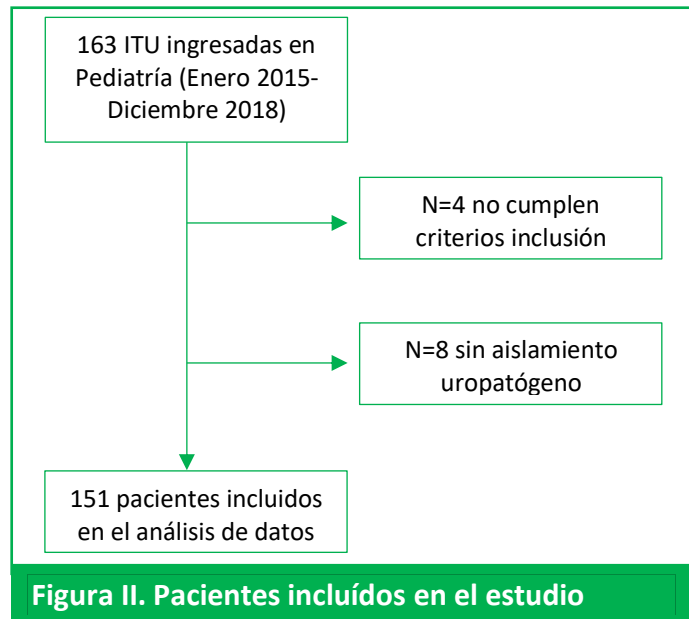
Como criterios de exclusión, no formaron parte del estudio aquellos pacientes diagnosticados de ITU e ingresados a cargo del Servicio de Pediatría pero con edad superior a los 14 años, ni los pacientes con ITU tratada de forma ambulatoria tras su diagnóstico en el Servicio de Urgencias de Pediatría o en Pediatría de Atención Primaria. Además, quedaron excluidos del presente estudio aquellos pacientes que, aunque inicialmente ingresaron con un diagnóstico de ITU, ésta no pudo confirmarse por no aislar uropatógeno alguno en el urocultivo.

### 3. TAMAÑO MUESTRAL

Para estimar el tamaño muestral, y teniendo en cuenta la población infantil potencial que abarca el Departamento de Salud de Elche (130000 pacientes en edad pediátrica) así como los datos del porcentaje de *E. Coli* resistentes a gentamicina publicados por la Consellería de Sanitat (5'62%),<sup>13</sup> obtuvimos que para identificar diferencias en el porcentaje de resistencias a gentamicina mayores del 10%, asumiendo un error  $\beta$  del 0'2 (potencia 80%) y un error  $\alpha$  del 0'05 (nivel de significación 95%), sería necesaria una muestra mínima de 116 pacientes para poder obtener resultados válidos. Tras fijar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra final de 151 pacientes.

#### 4. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ANALIZADAS

Para recoger las variables a estudio, se obtuvieron los números de identificación de todos los pacientes ingresados por ITU en el Servicio de Pediatría en el período especificado a través del Servicio de Documentación Clínica del HGUE, desde donde se recogieron los informes de todos los pacientes con diagnóstico principal al alta de infección del tracto urinario (CIE-10: N39.0). Posteriormente, se llevó a cabo una revisión de la historia clínica electrónica y los informes de Alta de Hospitalización de los mismos de forma retrospectiva.



Tal y como se evidencia en la Figura II, de los 163 pacientes iniciales facilitados por el Servicio de Documentación Clínica, cuatro de ellos fueron excluidos inicialmente por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos (uno de ellos por presentar edad superior a 15 años y, otros tres por ser ingresados con sospecha de ITU pero dados de alta con otro diagnóstico tras no ser confirmada). Además, y durante la fase de recogida de datos, se excluyeron otros 8 pacientes en los que la sospecha inicial de ITU no pudo confirmarse al no aislar bacteria alguna en el cultivo en cuestión.

Las variables analizadas en el presente estudio con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados se recogen en la Tabla IX.

#### 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez revisadas las Historias Clínicas Electrónicas de los distintos pacientes se creó una base de datos en Microsoft Excel 2016 con las distintas variables analizadas para, posteriormente, realizar el análisis estadístico mediante los programas SPSS v22.2 y EPIDAT v3.1

Para valorar y expresar las variables cualitativas de la población a estudio (incidencia, sexo, sección de ingresos, antecedentes personales patológicos, ITU previa, hallazgos ecográficos, método de recogida de orina, gérmenes aislados, etc.), se utilizaron porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas (edad cronológica, edad gestacional, temperatura máxima, leucocitos,

etc.) se comprobó si presentaban una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de presentar distribución normal, las medias de dichas variables se compararon mediante la prueba t de Student, y en el caso de no presentarla, mediante la prueba U de Mann-Whitney. Previamente a ello, se determinó si las varianzas de las medias se asumían como iguales mediante el test de Levene. Para la comparación de porcentajes entre los distintos grupos estudiados se utilizó Chi-cuadrado.

Por su parte, para analizar qué factores podrían ser interpretados como de riesgo para nuestras variables dependientes primarias (“resistencia a cefotaxima” y “resistencia a gentamicina”) se crearon tablas de contingencia 2x2 con el que se obtuvieron los Riesgo Relativos e intervalos de confianza en cuestión. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .





<b>Tabla VIII. Variables a estudio</b>		
<b>Variables epidemiológicas</b>		
<b>Sexo</b>	Varón – Mujer	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Edad cronológica en meses en el momento del diagnóstico de ITU	Cuantitativa discreta
<b>Edad gestacional</b>	Edad gestacional al nacimiento	Cuantitativa discreta
<b>Sección</b>	Sección de ingreso en el Servicio	Cualitativa nominal
<b>Variables clínicas</b>		
<b>Patología de base</b>	Patología de base diagnosticada en el paciente previo al diagnóstico de ITU	Cualitativa nominal
<b>Ingresos previos</b>	Ingreso en los seis meses previos al episodio de ingreso por ITU	Cualitativa nominal
<b>Ecografías prenatales</b>	Resultado de ecografías realizadas en época prenatal	Cualitativa nominal
<b>Método recogida orina</b>	Método de obtención de muestra orina para el diagnóstico de ITU (bolsa colectora, micción espontánea o sondaje/punción suprapúbica)	Cualitativa nominal
<b>Tª máxima, °C</b>	Tª máxima evidenciada durante el proceso febril de ITU	Cuantitativa continua
<b>PCR, mg/dL</b>	Nivel de PCR en analítica al ingreso	Cuantitativa continua
<b>PCT, ng/dL</b>	Nivel de PCT en analítica al ingreso	Cuantitativa continua
<b>Leucocitos sedimento</b>	Nº de leucocitos objetivados en el sedimento de orina	Cuantitativa discreta
<b>Bacteria</b>	Uropatógeno aislado en urocultivo	Cualitativa nominal
<b>Antibioterapia empírica</b>	Antibiótico administrado de forma empírica tras diagnóstico	Cualitativa nominal
<b>Antibiótico</b>	Sensibilidad – Resistencia del uropatógenos aislado a los distintos antibióticos testados	Ordinal dicotómica
<b>Ecografías</b>	Hallazgos ecográficos evidenciados en las pruebas complementarias realizadas durante el estudio de la ITU	Cualitativa nominal
<b>ITU previa</b>	Antecedente de ITU	Cualitativa nominal
<b>Profilaxis</b>	Tratamiento profiláctico iniciado tras primer episodio de ITU	Cualitativa nominal

## RESULTADOS

Las ITU constituyen uno de los motivos de ingreso más frecuentes en la edad pediátrica y, según los datos disponibles en el Servicio de Pediatría del HGUE, éstas representan el 10% del total de ingresos en la Sala de Lactantes y Escolares. Ello supone que, aproximadamente, 1'1 de cada 1000 niños de la población en edad pediátrica del Departamento de Salud de Elche presentará una ITU con necesidad de ingreso hospitalario.

Al estratificar los ingresos en función de las Secciones de la Unidad, se evidencia que la mayor parte de los casos (75'5%) ingresaron en Lactantes frente al 16.4% evidenciado en Escolares y el 8'2% en Neonatología. De esta forma, la edad media de los pacientes ingresados por ITU fue de 18 meses, siendo en su mayoría varones (50'9%). Sin embargo, si estratificamos por edad, se evidencia que, en los pacientes afectos por debajo de los seis meses de edad el 69'9% son varones y, por encima de dicha edad, el 75'8% de los casos aparecen en pacientes de sexo femenino.

Entre los antecedentes personales fisiológicos, es necesario destacar que la mayor parte de las infecciones se produjeron en niños cuyo nacimiento se produjo entre la 37 y la 40 semana de gestación (85'7%), con una edad gestacional media de 33.86 semanas. Además, en el 96% de los pacientes, el desarrollo psicomotor era referido como normal.

Como antecedentes personales patológicos es necesario destacar que la mayor parte de los pacientes (60'4%) no habían precisado ingreso hospitalario, frente al 39'6% que sí habían permanecido ingresados en Pediatría por motivos de diversa índole en los seis meses previos. Además, hay que destacar que el 16'4% de los pacientes ya había presentado una ITU previamente (de los cuales, únicamente 5 casos habían estado ya ingresados por dicho motivo) .

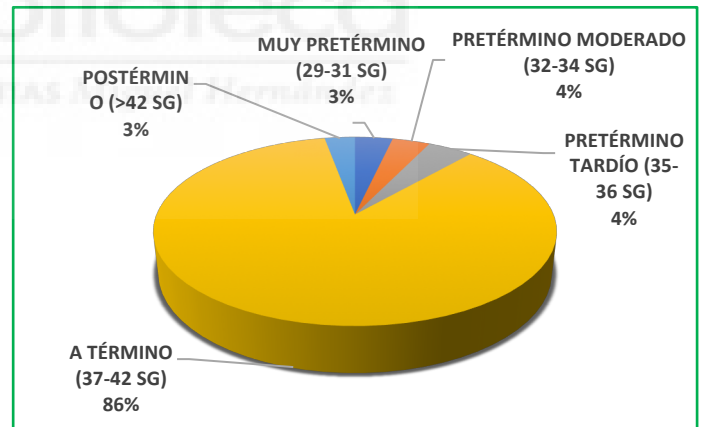


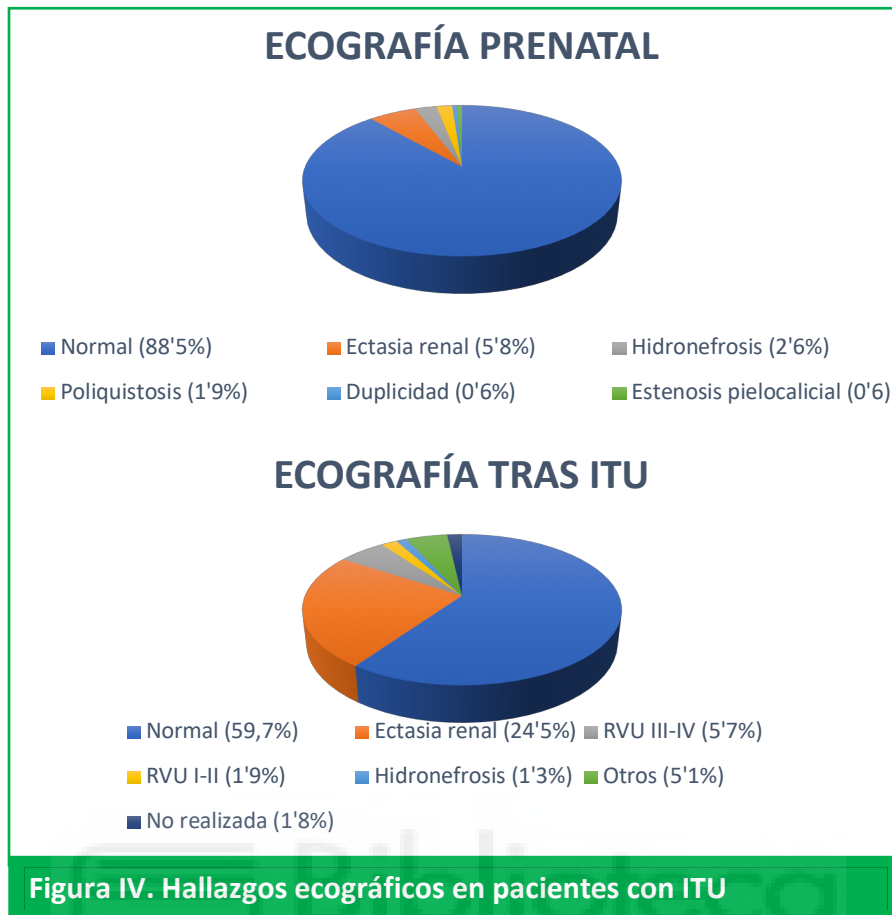
Figura III. Edad gestacional

Tabla IX. Motivos de ingreso previos de los pacientes estudiado	
Motivo de ingreso previo	n (%)
<b>No ingreso</b>	91 (60'3%)
<b>Ingreso</b>	60 (39'7%)
Patología respiratoria (bronquiolitis, bronquitis, asma, neumonía, catarro, etc.)	24 (15'89%)
Patología perinatal (prematuridad, distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia, etc.)	20 (13'2%)
Otros (deshidratación, viriasis, cirugía, intolerancia proteína de leche vaca, etc.)	10 (6'62%)
ITU previa	5 (3'31%)
Infecciones SNC (meningitis, encefalitis, etc.)	1 (0'7%)

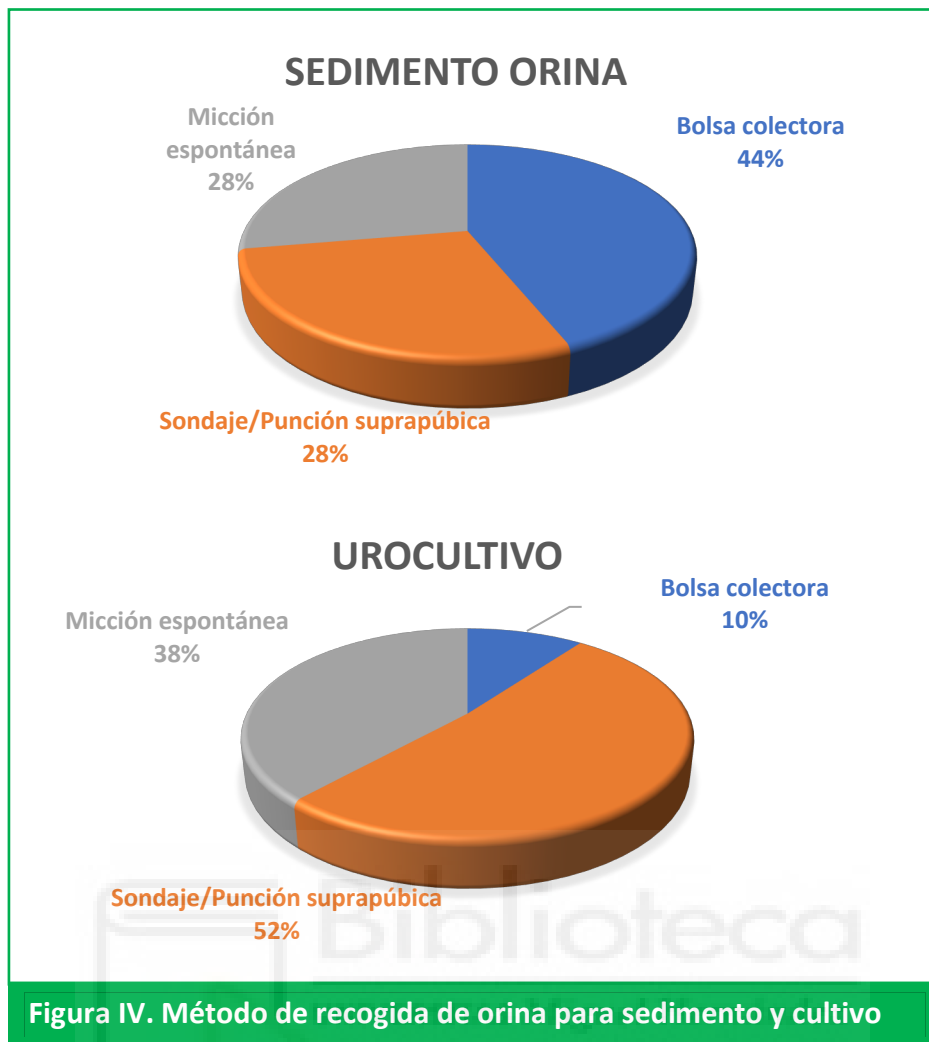
En relación con lo anterior, es necesario destacar que el 73% de los pacientes eran niños sanos sin patología de base frente al 27% restante en los que se había diagnosticado alguna patología crónica previa, tal y como aparece reflejado en la tabla X.

Tabla X. Patología de base de la población a estudio	
Patología de base	n (%)
<b>No patología de base</b>	110 (72'8%)
<b>Patología de base</b>	41 (27'15%)
Malformación renal	28 (18'5%)
Patología digestiva (IPLV, intolerancias, etc.)	4 (2'6%)
Patología neurológica epiléptica	3 (2%)
Encefalopatía crónica	1 (0'7%)
Otros (dermatitis atópica, patología alérgica, etc.)	5 (3'1%)

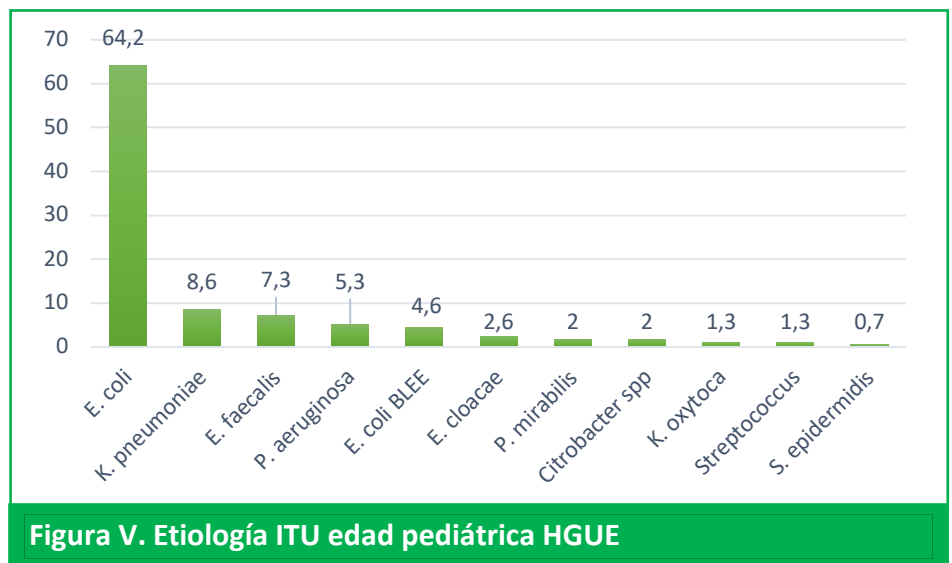
El control ecográfico prenatal permitió detectar malformaciones renales en el 11'5% de los pacientes que presentaron ITU con criterios de ingreso, frente al 37'2% de pacientes en los que se evidenciaron alteraciones anatómicas y funcionales a nivel del sistema urinario tras la realización de ecografía durante el diagnóstico y/o seguimiento de la ITU. La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio tenían realizada las ecografías prenatales y sólo el 1'8% de los pacientes (n=3) no tenían ecografía realizada en relación con el episodio de ITU que motivó el ingreso.



Centrándonos en la patología aguda, en la mayor parte de los casos (89%) el diagnóstico de sospecha de ITU se estableció a partir de la fiebre como motivo de consulta, siendo la temperatura media evidenciada durante la visita a Urgencias de 38'9°C. Ante la sospecha inicial, en todos los casos con diagnóstico final de ITU se extrajo una muestra de orina para sedimento (en la que se evidenció una media de 107 leucocitos/campo) y una posterior muestra de orina con el fin de llevar a cabo un urocultivo que estableciese el diagnóstico definitivo. En la Figura V se muestra el método de recogida de orina para ambas pruebas complementarias. Además, dentro del estudio diagnóstico en todos los casos se solicitó una analítica sanguínea en la que los valores de PCR alcanzan valores medios de 76.49 mg/L (valor mínimo 2 mg/L y máximo 299 mg/L) y la PCT de 14.76 ng/mL (valor mínimo 0'05 ng/mL y máximo 32 ng/mL).



Los resultados obtenidos del análisis microbiológico de la orina permiten concluir que *Escherichia coli* es la bacteria aislada en la mayor parte de los casos (64'2%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (8'6%), *Enterococcus faecalis* (7'3%) y *Pseudomona aeruginosa* (5'3%). Además, destaca el aislamiento de *Escherichia coli* productoras de BLEE en el 4'6% de los casos.



La antibioterapia empírica utilizada en la mayor parte de los casos fue gentamicina (56,5%) seguida de la combinación de ampicilina y gentamicina (14'3%), cefotaxima (10,2%) y cefotaxima y gentamicina (6'8%). Los perfiles de resistencia antimicrobiana evidenciados en las ITU con criterios de ingreso de la población pediátrica del HGUE se recoge en las Tablas XI y XII. En esta última se ha llevado a cabo una diferenciación por bacterias con el fin de analizar los perfiles de resistencia de los principales uropatógenos causantes de los casos descritos.

<b>Tabla XI. Porcentaje de resistencias de la antibioterapia empírica al microorganismo aislado en urocultivo</b>		
<b>ANTIBIOTERAPIA</b>	<b>SENSIBLE A BACTERIA AISLADA* n (%)</b>	<b>RESISTENTE A BACTERIA AISLADA* n (%)</b>
<b>GENTAMICINA</b>	112 (84%)	20 (15'15%)
<b>AMPICILINA/AMOXICILINA</b>	39 (36'11%)	69 (63'88%)
<b>AMOXICILINA-CLAVULÁNICO</b>	95 (84'82%)	17 (15'17%)
<b>CEFOTAXIMA</b>	96 (92'30%)	8 (7'69%)
<b>CEFUROXIMA</b>	96 (96%%)	4 (4%)
<b>FOSFOMICINA</b>	101 (93'51%)	7 (6'48%)
<b>CARBAPENÉMICOS</b>	102 (100%)	0 (0%)
<b>TRIMETROPÍN-SULFAMETOXAZOL</b>	74 (73'26%)	27 (26'73%)
<b>QUINOLONAS</b>	99 (86'84%)	15 (13'15%)
<b>PIPERACILINA-TAZOBACTAM</b>	97 (96'03%)	4 (3'96%)
*Los porcentajes se han calculado sobre el total de urocultivos en los que dicho antibiótico estaba testado en el antibiograma correspondiente		

<b>Tabla XII. Perfil de resistencia a Gentamicina, Ampicilina y Cefotaxima de los principales patógenos involucrados en la ITU en población pediátrica de HGUE</b>			
<b>BACTERIA</b>	<b>RESISTENCIA GENTAMICINA n (%)</b>	<b>RESISTENCIA CEFOTAXIMA n (%)</b>	<b>RESISTENCIA AMPICILINA n (%)</b>
<i>Escherichia coli no BLEE</i>	8 (8'4%)	0 (0%)	44 (46'3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (15'4%)	1 (7'7%)	10 (76'9%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (54'5%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Escherichia coli productora BLEE</i>	4 (57'1%)	6 (85'7%)	7 (100%)
*Los porcentajes se han calculado sobre el total de urocultivos en los que dicho antibiótico estaba testado en el antibiograma correspondiente			

Se evidencia por tanto, un porcentaje no desdeñable de gérmenes resistentes a la gentamicina como antibioterapia empírica (15'15%). En cuanto a los factores de riesgo de ITU por gérmenes resistentes a la misma, siendo ésta la antibioterapia empírica más pautada, encontramos

lo reflejado en la Tabla XIII. Por su parte, los factores de riesgo asociados a la resistencia a la cefotaxima aparecen reflejados en la Tabla XIV. Para facilitar el análisis estadístico, las malformaciones diagnosticadas de forma prenatal y las diagnosticadas en el contexto de la ITU, se han agrupado en la misma variable.

<b>Tabla XIII. Factores de riesgo de ITU resistente a gentamicina</b>				
<b>VARIABLE</b>		<b>RESISTENTE n (%)</b>	<b>SENSIBLE n (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>SEXO MASCULINO</b>		8 (6%)	60 (45'45%)	0'57 (0'21-1'52)
<b>EDAD GESTACIONAL &lt;37 SG</b>		9 (6'81%)	34 (25'75%)	1'87 (0'71-4'94)
<b>EDAD</b>	<b>&lt; 3 MESES</b>	6 (4'54%)	46 (34'84%)	0'61 (0'22-1'71)
	<b>&lt; 6 MESES</b>	11 (8'33%)	70 (53'3%)	0'73 (0'28-1'91)
	<b>&lt; 18 MESES</b>	16 (12'12%)	95 (71'96%)	0'71 (0'23-2'4)
<b>MALFORMACIÓN RENAL</b>		13 (9'84%)	43 (32'57%)	2'98 (1'10-8'05)
<b>INGRESOS PREVIOS ITU PREVIA</b>	<b>INGRESO PREVIO</b>	17 (12'87%)	37 (28'03%)	11'48 (3'16-41'68)
	<b>ITU PREVIA</b>	9 (6'81%)	21 (15'9%)	3'45 (1'30-9'64)
	<b>PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</b>	8 (6'06%)	14 (10'60%)	4'66 (1'62-13'4)

<b>Tabla XIV. Factores de riesgo de ITU resistente a cefotaxima</b>				
<b>VARIABLE</b>		<b>RESISTENTE n (%)</b>	<b>SENSIBLE n (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>SEXO MASCULINO</b>		2 (1'92%)	48 (46'15%)	0'33 (0'06-1'73)
<b>EDAD GESTACIONAL &lt;37 SG</b>		1 (0'96%)	29 (27'88%)	0'33 (0'03-2'80)
<b>EDAD</b>	<b>&lt; 3 MESES</b>	0 (0%)	39 (37'5%)	*
	<b>&lt; 6 MESES</b>	3 (2'88%)	60 (57'69%)	0'36 (0'08-1'59)
	<b>&lt; 18 MESES</b>	7 (6'73%)	82 (78'84%)	1'19 (0'13-10'77)
<b>MALFORMACIÓN RENAL</b>		8 (7'69%)	35 (33'65%)	2'74 (2'10-3'57)
<b>INGRESOS PREVIOS ITU PREVIA</b>	<b>INGRESO PREVIO</b>	7 (6'73%)	35 (33'65%)	12'20 (1'44-103'29)
	<b>ITU PREVIA</b>	5 (4'8%)	15 (14'42%)	9 (1'94-41'71)
	<b>PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</b>	7 (6'73%)	11 (10'57)	54'09 (6'07-482'05)

\*Imposible de calcular por falta de datos al ser "0" alguno de los supuestos

Por tanto, se evidencia que existen una serie de factores que pueden ser considerados de riesgo como para desarrollar resistencia a la gentamicina y a la cefotaxima, por lo que será necesario determinar qué antibiótico puede ser útil en dichos casos. En la tabla XV aparecen reflejados los posibles factores de riesgo asociados a la Cefuroxima la cual, hasta la última modificación del protocolo en el año 2018, constituía una de las antibioterapias de elección para el tratamiento de la ITU de forma empírica.

<b>Tabla XV. Factores de riesgo de ITU resistente a cefuroxima</b>				
<b>VARIABLE</b>		<b>RESISTENTE n (%)</b>	<b>SENSIBLE n (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>MALFORMACIÓN RENAL</b>		3 (3%)	35 (35%)	5'22 (0'52-52'20)
<b>INGRESOS PREVIOS ITU PREVIA</b>	<b>INGRESO PREVIO</b>	2 (2%)	34 (34%)	1'82 (0'24-13'52)
	<b>ITU PREVIA</b>	2 (2%)	17 (17%)	4'64 (0'61-35'34)
	<b>PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</b>	2 (2%)	11 (11%)	7'72 (0'98-60'51)

Por otro lado, según los datos de resistencia por microorganismo de la Tabla XII y los resultados obtenidos al analizar el riesgo de resistencia en las tablas XIII y XIV, será necesario correlacionar los microorganismos que mayor resistencia presentan a los dos antibióticos analizados (gentamicina y cefotaxima) con los factores de riesgo de resistencia a los mismos.

<b>Tabla XVI. Factores de riesgo de infección por BLEEs</b>				
<b>VARIABLE</b>		<b>BLEE n (%)</b>	<b>NO BLEE n (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>MALFORMACIÓN RENAL</b>		7 (4'63%)	17 (11'25%)	2'61 (2'12-3'22)
<b>INGRESOS PREVIOS ITU PREVIA</b>	<b>INGRESO PREVIO</b>	5 (3'31%)	55 (36'42%)	4'04 (0'75-21'57)
	<b>ITU PREVIA</b>	4 (2'64%)	29 (19'20%)	5'28 (1'12-24'94)
	<b>PROFILAXIS ANTIBIÓTICA</b>	5 (3'31%)	19 (12'58%)	16'44 (2'97-90'87)



Tabla XVII. Factores de riesgo de infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i>				
VARIABLE		KLEBSIELLA n (%)	NO KLEBSIELLA n (%)	RR (IC 95%)
MALFORMACIÓN RENAL		1 (0'66%)	61 (40'39%)	1'44 (0'08-23'51)
INGRESOS PREVIOS ITU PREVIA	INGRESO PREVIO	1 (0'66%)	59 (39'07%)	1'52 (0'09-14'86)
	ITU PREVIA	1 (0'66%)	32 (21'19%)	3'65 (0'22-60'08)
	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	1 (0'66%)	23 (15'23%)	5'47 (0'33-90'74)

De esta forma, se evidencia que existe una correlación entre los factores de riesgo de resistencia a gentamicina y cefotaxima y la infección por BLEEs por lo que, en caso de alto índice de sospecha de infección por dichos microorganismos, será necesario buscar una antibioterapia ante la que éstos sean sensibles ya que, por definición, estos microorganismos también serían resistentes a la cefotaxima.

Tabla XVIII. Perfil de resistencia de BLEEs a los distintos antibióticos testados en la ITU en población pediátrica de HGUE	
Antibiótico	BLEE RESISTENTES n (%)
GENTAMICINA	4 (57'1%)
AMOXICILINA/AMPICILINA	7 (100%)
AMOXICILINA – AC. CLAVULÁNICO	4 (57'1%)
CEFOTAXIMA	6 (85'7%)
CEFUROXIMA	2 (28'6%)
FOSFOMICINA	2 (28'6%)
CARBAPENÉMICOS	0 (0%)
TRIMETROPÍN-SULFAMETOXAZOL	3 (42'9%)
QUINOLONAS	6 (85'7%)
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	1 (14'3%)

## DISCUSIÓN

---

Tal y como se objetiva en el presente estudio, si bien es cierto que los ingresos por ITU son poco frecuentes en la población pediátrica general, dentro del ámbito hospitalario constituyen un importante motivo de asistencia en las distintas salas de hospitalización adscritas al Servicio de Pediatría. Por ello, teniendo en cuenta este hecho y la relevancia que la patología puede presentar a largo plazo, será necesario establecer de la forma más precoz posible una antibioterapia correcta. Para ello, será fundamental conocer las características epidemiológicas de la población en la que se lleva a cabo el estudio y, así, ajustar la antibioterapia empírica a las mismas.

Por lo que respecta a las características basales de la muestra, se evidencia que por debajo de los seis meses la ITU es una patología más frecuente en varones. Sin embargo, a partir de dicha edad es una patología más frecuente en el sexo femenino, en consonancia con la literatura publicada<sup>2</sup>. En la misma concluyen que esta mayor frecuencia en varones por debajo de los seis meses guarda relación con la fimosis fisiológica presentada por estos pacientes durante los primeros meses de vida (favoreciendo de esta forma la unión de bacterias uropatógenas a la superficie mucosa del prepucio) y a la obstrucción del meato uretral que puede producir dicha fimosis<sup>14, 15, 16</sup>.

En cuanto a la edad gestacional al nacimiento de los afectados de ITU con criterios de ingreso, aunque se evidencia que la mayor parte de los pacientes fueron recién nacido a término, la edad gestacional media evidenciada (33'86 semanas de edad gestacional) hace intuir que muchos de los pacientes nacieron antes de las 37 semanas de gestación. Tal y como se refleja en la literatura publicada, la prematuridad constituye un factor de riesgo de ITU durante el primer mes de vida, si bien es cierto que posteriormente no está relacionada con una mayor predisposición a presentar dicha patología<sup>17</sup>. Por ello, los datos obtenidos de nuestro estudio podrían estar sesgados debido a las características de nuestro centro, en el que se encuentra la Unidad de Cuidados Intensivos de referencia para el sur de la provincia de Alicante, por lo que muchos de los pacientes atendidos en la misma proceden de otros Departamentos de Salud. Posteriormente, por voluntad de los padres, el seguimiento de estos pacientes se realiza en nuestro centro, con el consecuente aumento de la tasa de ingresos en la Sala de Lactantes y Escolares de niños que en su período perinatal inmediato fueron prematuros extremos si la comparamos con los de otros centros de características similares al nuestro.

En lo referente a los antecedentes patológicos de la muestra, se evidencia que la mayor parte de los pacientes no habían sido ingresados en los seis meses previos. Por otro lado, es necesario destacar que hasta en el 16'4% de los casos, los pacientes habían presentado una ITU previamente. Con ello se evidencia el hecho de que la ITU es una patología recidivante y generadora de una gran cantidad de ingresos, por lo que resultará fundamental descartar la existencia de una alteración anatómica que predisponga a la misma y, en caso de existir, tomar las medidas necesarias para prevenir la aparición de infecciones<sup>2,3</sup>.

De esta forma, resultará clave identificar de la forma más precoz posible la existencia de alteraciones a nivel del sistema renal y, esto es, mediante la ecografía prenatal. Sin embargo, y aunque prenatalmente ya se había diagnosticado malformación renal en el 11'5% de los pacientes, el porcentaje de malformaciones entre los pacientes estudiados aumentó hasta el 38'5% tras realizar la ecografía en el contexto de la infección de orina, probablemente en relación con el diagnóstico de casos de RVU que no se pueden diagnosticar intraútero. Por ello, y aunque los hallazgos prenatales serán de gran importancia para establecer una sospecha de ITU en el lactante con fiebre sin foco (sobre todo durante los primeros meses de vida), hay que tener en cuenta que ante un primer episodio de ITU habrá que hacer una ecografía renal para descartar malformaciones anatómicas y/o funcionales. Esta técnica resulta fundamental llevarla a cabo cuando la infección ocurre en los primeros seis meses de vida ya que es en esta franja de edad en la que los pacientes con malformación renal presentan más riesgo de desarrollar ITU. Con ello, el diagnóstico de dicha alteración de forma temprana va a permitir llevar a cabo un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes, completar el estudio con la solicitud de otras pruebas complementarias y así, determinar una actitud terapéutica que ayude a prevenir las posibles y futuras ITU<sup>3,6</sup>.

Centrándonos en la patología aguda es necesario destacar que, a pesar de la existencia de protocolos que inciden en la importancia de obtener una muestra de orina estéril, los datos evidencian que todavía existe un elevado porcentaje de muestras obtenidas de forma no estéril. Estas muestras, aunque no tan relevantes en el caso de los cultivos, alcanzan hasta el 44% en el caso de los sedimentos de orina. Ahora bien, aunque la recogida por bolsa colectora de orina no es el método idóneo para realizar un urocultivo, la elevada especificidad del sedimento de esta muestra (ya que la ausencia de leucocituria descarta prácticamente la ITU) ha hecho que sea una adecuada técnica, inocua y sencilla, de gran utilidad en el despistaje de la ITU<sup>3,4</sup>. Por tanto, aunque no dará el diagnóstico definitivo (para ello será necesario obtener una muestra de orina estéril, idealmente

por punción suprapúbica o sondaje) sí que ayudará a orientar la sospecha inicial de ITU en pacientes pediátricos no continentales<sup>3</sup>.

Por su parte, por lo que respecta a los reactantes de fase aguda evidenciados al diagnóstico, los elevados niveles de PCT y la ausencia de un gran aumento de los niveles de PCR indican que, en la mayor parte de los casos de ITU, el diagnóstico se establece de forma precoz ya que la PCR no es un marcador temprano de infección (puesto que se eleva a partir de las 12-24 horas de inicio del cuadro) y, la elevación no significativa de la misma, indica que el diagnóstico de ITU se establece de una forma temprana<sup>18</sup>.

En cuanto a la etiología y en consonancia con la literatura publicada, la mayor parte de ITU de nuestra población infantil están provocadas por *Escherichia coli*, seguidas a gran distancia de otras bacterias gramnegativas como *Klebsiella* y *Enterococcus*<sup>19</sup>. Además, llama la atención, el porcentaje de bacterias aisladas productoras de betalactamasas de espectro extendido (4'6%), alcanzando valores similares a los descritos en otros estudios y, reflejando, el aumento progresivo de las ITU en población pediátrica provocadas por dichas bacterias multiresistentes, con una prevalencia que ha aumentado desde el 2'7% el período 2005-2009 hasta el 4'4% en el período 2010-2014<sup>20</sup>. En estudios realizados en otros países del área mediterránea, como Grecia, se evidenció una incidencia del 10'4% de BLEE+ en las ITU de pacientes con edades inferiores a los 14 años<sup>21</sup>. Este hecho, pone de relevancia la necesidad de establecer una antibioterapia empírica adecuada y ajustada al perfil de resistencias antimicrobianas local.

En el caso de nuestro servicio, y siguiendo últimas recomendaciones de la AEPED del año 2018, la gentamicina ha sido postulada como la antibioterapia empírica de elección. Sin embargo, y tal y como se evidencia en el presente estudio, el porcentaje de gérmenes resistentes a la antibioterapia empírica con gentamicina objetivado en nuestro medio (15'15%) hace necesario buscar nuevas opciones terapéuticas con el fin de cumplir con las recomendaciones que desaconsejan la utilización de un antimicrobiano con un porcentaje de resistencias superior al 10% para el tratamiento empírico de la PNA<sup>12</sup>. De esta forma, si bien es cierto que al estratificar por las bacterias más frecuentes no se encuentra un porcentaje relevante de resistencias en ninguno de los casos, los niveles de resistencia totales han de hacer replantearnos la utilidad de dicho fármaco en la población infantil con ITU con criterios de ingreso.

Este porcentaje de resistencias a la gentamicina se produce a expensas de una serie de factores ya descritos, de por sí, como de riesgo de presentar ITU complicada o atípica como son las

malformaciones renales o antecedentes de ITU<sup>2</sup>. Así, se puede ver como el diagnóstico de una malformación renal aumenta el riesgo de presentar una ITU por un germen resistente a la gentamicina (RR 2'98, IC95% [1'10-8'05]). En relación con lo anterior, la existencia de un ingreso en los seis meses previos por cualquier motivo también constituye un factor de riesgo de resistencia (RR 11'48, IC 95% [3'16-41'68]) así como también lo hacen el antecedente patológico de una ITU previa (RR 3'45, IC95% [1'30-9'64]) o de profilaxis antibiótica (RR 4'66, IC95% [1'62-13'4]).

Por todo ello, resultará fundamental buscar un nuevo antibiótico que sea válido y con un razonable porcentaje de resistencias para ser utilizado como antibioterapia empírica. De esta forma, y según recomendaciones internacionales<sup>4</sup>, la cefotaxima podría ser un tratamiento antibiótico empírico con una efectividad que alcanza los mismos niveles que la gentamicina. Este hecho se confirma con nuestro estudio, en el que encontramos un porcentaje de resistencias a cefotaxima (7'69%) adecuado para que ésta pueda ser aconsejada como antibioterapia empírica en la población pediátrica de nuestro Departamento afecta de ITU con criterios de ingreso.

Sin embargo, si estratificamos por los mismos factores de riesgo que con la gentamicina, se observan resultados similares que indican que en el caso de que el paciente presente alguno de los factores de riesgo descritos (diagnóstico de malformación renal, antecedente de ingreso previo, antecedente de ITU o administración de profilaxis antibiótica) ha de desaconsejarse su uso debido a datos estadísticamente significativos que indican la existencia de una asociación entre dichos factores de riesgo y la ITU por un germen con resistencia a la cefotaxima.

Por ello, basándonos en los resultados obtenidos, en caso de que el paciente presente un diagnóstico de malformación renal o antecedentes patológicos de relevancia (como son el ingreso previo, un antecedente de ITU o el estar en tratamiento con profilaxis antibiótica), la cefuroxima podría ser considerada (en base a los resultados de nuestro estudio) una adecuada antibioterapia de elección al presentar porcentajes aceptables de resistencia como antibioterapia empírica (2'5%) y no evidenciar asociación de la resistencia con los factores de riesgo descritos, al obtener datos estadísticamente no significativos. Esta antibioterapia, que fue desechada en la última modificación del protocolo en favor de la gentamicina y cefotaxima, ya aparecía reflejada como una opción empírica a considerar en el anterior protocolo de nuestro servicio del año 2012. Sin embargo, no se puede establecer una recomendación clara sobre la utilización de cefuroxima en estos casos debido a que la tendencia observada en los resultados (a pesar de ser no significativos) parece indicar que también existiría una asociación de gérmenes resistentes a la misma con los factores de riesgo

descritos. Por ello, sería necesario ampliar el tamaño muestral del presente estudio y/o realizar un ensayo clínico que permita apoyar la utilización de la misma en pacientes con factores de riesgo.

Ahora bien, esta asociación entre malformaciones renales y/o antecedentes patológicos de interés con el aumento de las tasas de resistencia a gentamicina y cefotaxima podría explicarse por la mayor susceptibilidad de dichos pacientes a presentar ITU por *E. Coli* productora de betalactamasas de espectro extendido<sup>22</sup>. De esta forma, por un lado, los microorganismos BLEE codifican resistencia para cefalosporinas de tercera generación y, por otro, aunque los aminoglucósidos pueden ser una opción para el tratamiento empírico de estas infecciones, existen estudios en los que las tasas de resistencia a gentamicina de dichas bacterias alcanzan el 26%<sup>20</sup>.

Por tanto, y aunque existen pocas recomendaciones al respecto sobre el tratamiento, existen estudios en los que para el tratamiento de las ITU provocadas por bacterias BLEE se postula la administración de carbapenems como la antibioterapia de primera elección<sup>23</sup>. Ahora bien, para evitar su uso y la emergencia de resistencias, varios estudios sugieren que el tratamiento de elección para dichas infecciones debería estar basado en la administración de fluorquinolonas, fosfomicina, combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como piperacilina-tazobactam o, en menor medida, la amikacina (al ser el aminoglucósido menos afectados por las resistencias en microorganismos BLEE)<sup>20, 24</sup>. De esta forma, parece lógico pensar que la administración de carbapenems para el tratamiento de ITU con alta posibilidad de estar causada por BLEE debería estar limitada a aquellos casos con elevada sospecha clínica (como los pacientes con tratamiento antibiótico con cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, penicilinas o quinolonas en los tres meses previos; pacientes con sondaje uretral de larga duración; ingresados en un centro hospitalario; ITUs de repetición o presencia de BLEE en urocultivos previos)<sup>20</sup>. Por ello, y reservando la utilización de carbapenems como tratamiento de primera elección para los casos descritos, según los resultados de nuestro estudio la utilización de piperacilina-tazobactam podría ser una antibioterapia adecuada en aquellos casos con factores de riesgo en los que, tras la utilización de la cefuroxima, no se evidencie una mejoría clara y se plantee la posibilidad de estar ante una ITU producida por BLEE. Y es que, en España actualmente, está aumentando la incidencia de un nuevo tipo de BLEE (las cefotaximasas CTX-M de naturaleza plasmídica) que confieren resistencia a cefuroxima, cefotaxima y cefepime.<sup>25</sup>

El presente estudio, aunque presenta un adecuado tamaño muestral y recoge datos de pacientes afectos de los últimos cuatro años, presenta una serie de limitaciones que es necesario

tener en cuenta. Una de ellas es su aplicabilidad a un muy escaso número de pacientes ya que, aunque las ITU constituyen una de las infecciones más frecuentes en Pediatría, los presentes resultados sólo serían válidos para pacientes con criterios de ingreso, los cuales, como hemos visto anteriormente, constituyen un mínimo porcentaje.

Además, y debido a que en el año 2014 se implantó el programa informático de laboratorio actual de nuestro centro, han existido casos en los que el antibiograma ha estado incompleto y no se han testado la totalidad de los antibióticos analizados. En relación con ello, hay que destacar que tampoco se han testado en la mayor parte de las muestras los antibióticos con resistencia intrínseca a la bacteria aislada, por lo que puede existir un elevado número de resistencias que no hayan sido informadas en el presente estudio.

Por otro lado, es necesario destacar que cinco de los casos incluidos en el análisis estadístico son pacientes que ya habían presentado una ITU con ingreso. Este hecho no se tuvo en cuenta durante la recogida de datos y se incluyeron estos cinco ingresos como nuevos episodios, pudiendo así sobreestimar ciertos factores de riesgo y su asociación con la resistencia antibiótica. Ahora bien, debido al escaso número de pacientes en los que ha ocurrido esto (un total de 5), no creemos que pueda modificar los resultados finales del estudio.

Es necesario destacar que, el objetivo del estudio era analizar el porcentaje de gérmenes resistentes a la gentamicina y cefotaxima como antibioterapia empírica, independientemente de que la resistencia fuera intrínseca y extrínseca. Por ello, estos conceptos no se han introducido ni tenido en cuenta durante el análisis de resultados, pudiendo incurrir en un sesgo en los datos en los que se estratifica por bacterias.

Finalmente, y aunque las conclusiones extraídas se basan en datos estadísticamente significativos, la precisión de los intervalos de confianza obtenidos en muchos casos es muy reducida, en parte debido al escaso número de pacientes, si bien es cierto que ayudan a tomar conciencia de la tendencia observada.

Por ello, y con el fin de salvar estas limitaciones, resultará fundamental tomar el presente estudio como base para el diseño y ejecución de un proyecto a mayor escala, con mayor tamaño muestral y prospectivo, que permita conocer con certeza los perfiles de resistencia antimicrobiana y, de esta forma, plantear un protocolo diagnóstico-terapéutico adecuado y basado en las características locales de nuestra población.

## CONCLUSIONES

---

- Las infecciones de orina constituyen uno de los principales motivos de ingreso en el Servicio de Pediatría.
- *Escherichia coli* es la bacteria causante de la mayor parte de los casos de ITU, seguida de otras bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomona aeruginosa*. El aislamiento de *Escherichia coli* BLEE constituye un problema creciente a nivel mundial.
- En base a los perfiles de resistencia antimicrobiana locales, la gentamicina parece un tratamiento inapropiado como tratamiento empírico inicial en los pacientes afectados de ITU con criterios de ingreso en nuestra población.
- Un tratamiento empírico aceptable, en base a los resultados obtenidos, podría ser la cefotaxima. De esta forma, proponemos:
  - o Que la cefotaxima podría ser un buen tratamiento empírico en la población general de nuestro Departamento sin factores de riesgo
  - o En pacientes con diagnóstico de malformaciones renales y/o con antecedentes patológicos de interés (ingresos previos, ITU previa o administración de profilaxis antimicrobiana), sería conveniente administrar una antibioterapia con la que dichos factores no presenten asociación significativa en cuanto a resistencia. Según nuestros datos, la cefuroxima podría ser una buena opción.
- En los últimos años se ha producido un aumento en la prevalencia de ITU en población pediátrica causada por bacterias productoras de betalactamasas. Por ello, será necesario tenerlas en mente como causantes del cuadro ante la existencia de factores de riesgo (malformaciones renales, ingresos previos, ITU previa o profilaxis antimicrobiana) y ausencia de mejoría tras iniciar tratamiento con cefalosporinas. En estos casos, la piperazilina-tazobactam puede ser una antibioterapia útil.
- Además, y en relación con lo anterior, en casos de elevada sospecha clínica de infección por BLEE (tratamiento antibiótico con cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, penicilinas o quinolonas en los tres meses previos; sondaje uretral de larga duración; infección nosocomial; ITUs de repetición o presencia de BLEE en urocultivos previos) se aconseja valorar iniciar directamente el tratamiento empírico con carbapenems.



- El presente estudio resulta de vital importancia puesto que ayuda a conocer las tasas de resistencias locales y puede generar resultados que permitan adecuar nuestra práctica clínica diaria. Por ello, resultará fundamental generar informes anuales sobre las resistencias a los antibióticos administrados en las principales infecciones en la edad pediátrica para poder establecer un régimen de antibioterapia empírica lo más ajustado y adecuado posible.
- Sería interesante realizar un nuevo estudio similar al realizado con la inclusión de las ITU sin criterios de ingreso y que permita definir mejor la frecuencia, características clínicas y perfiles de resistencia.
- En relación con todo lo anterior, será necesario diseñar y realizar un estudio prospectivo a mayor escala, incluso un ensayo clínico, con el fin de generar evidencia científica suficiente como para establecer recomendaciones terapéuticas en base a los resultados del mismo.



## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1) Jackson EC. Urinary Tract Infections in Children: Knowledge Updates and a Salute to the Future. *Pediatrics in Review*. 2015; 36 (4): 153-166.
- 2) Gonzalo de Liria CR, Méndez Hernández M, Martínez Colls M. Infección urinaria. En: Mellado Peña MJ, Calvo Rey C, Rojo Conejo P. *Infectología Pediátrica Básica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 341-349.
- 3) González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: 91-108.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline on urinary tract infection in under 16s – Diagnosis and management. Clinical Guideline CG54. 2018. En: NICE [en línea] [Consultado el 12/03/2019]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>
- 5) Edin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013; 190 (1): 222-227.
- 6) Benítez Fuentes R, Jiménez San Emeterio J. Infección del tracto urinario. *Pediatr Integral*. 2013; 18 (6): 402-411.
- 7) Lázaro Ramos J, Criado Muriel C, Bravo Feito J. Infecciones del tracto urinario. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Barreda Bonis AC, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 1455-1468.
- 8) O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. En: *The review on antimicrobial resistance*. London, United Kingdom; 2016. p. 1-84
- 9) Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 4-9.
- 10) Giménez Pérez M, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Resistencia a antimicrobianos. En: Noguera Julian A, Saavedra Lozano J, Núñez Cuadros E. *Infectología Pediátrica Avanzada*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 343-353.
- 11) Cavagnaro Santa María F. Antibiotic resistance in urinary infection: the never-ending story. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014; 71 (6): 329-331.
- 12) De Cueto M, Aliaga L, Alós JJ, Canut A, Los Arcos I, Martínez JA et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017. 35 (5): 314-320.
- 13) Dirección General Salud Pública. Vigilancia de las Resistencias a antimicrobianos en la Comunidad Valenciana 2018. Informe anual de las Resistencias a Antimicrobianos de la Red de Vigilancia microbiológica (RedMIVA). Valencia; 2018.

- 14) Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol*. 1988; 140 (5): 997-1001.
- 15) Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int*. 2002; 44 (6): 658-662.
- 16) Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factor of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24 (2): 309-312.
- 17) Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (3): 527-531.
- 18) Udaonda Gascón C, López López R. Fiebre: Síndrome febril agudo. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Barreda Bonis AC, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 247-259.
- 19) Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013. 190 (1): 222-227.
- 20) Hernández Marco R, Guillén Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner Pérez L, Casado Sánchez B, Fujkova J et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35 (5): 287-292.
- 21) Dotis J Printza M, Marneri A, Vitas AI, Leiva J, García-Jalón J, Febles-Casquero A et al. Prevalence of extended-spectrum-lactamase-producing bacteria in children: A matched case control study. *Turk J Pediatr*. 2013; 55: 571-574.
- 22) Megged O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1583-1587.
- 23) Currello J, MacDougall G. Beyond susceptible and resistant, Part II: Treatment of infections due to gram-negative organisms producing extended-spectrum-beta-lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19: 156-164.
- 24) Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multi-drug resistant, including extended spectrum beta-lactamase-producing. *Enterobacteriaceae infections A systematic review*. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 43-50.
- 25) Miranda García MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. *Sanid mil*. 2013; 69 (4): 244-248.