

# Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica

## Urinary tract infection acquired in the community in pediatric patients: Clinical picture, risk factors, etiology, antibiotic resistance, and response to empirical therapy

Álvaro Hoyos<sup>1</sup>, Lina Serna<sup>2</sup>, Gloria Ortiz<sup>2</sup>, José Aguirre<sup>3</sup>

### Resumen

**Objetivos.** Describir la presentación clínica, factores de riesgo (FR), etiología y patrones de resistencia bacterianos en pacientes pediátricos hospitalizados con infección del tracto urinario (ITU) de la comunidad. Explorar factores de riesgo en ITU por bacterias resistentes. Evaluar respuesta clínica a la terapia empírica con aminoglucósidos y el protocolo institucional de antibióticos en ITU frente al perfil de sensibilidad de los aislamientos.

**Métodos.** Estudio de corte trasversal entre febrero/2009-febrero/2011.

**Resultados:** ingresaron 106 pacientes, 47 hombres (44,3%) vs. 59 mujeres (55,6%). El rango de edad más frecuente en ambos sexos fue 1-12 meses (63,2%). La ITU febril se presentó en el 78,7% de los hombres y en el 83,0% de las mujeres. Se encontraron FR en 59,4% de los pacientes y en el 27,3% se presentaron dos o más. Los principales agentes etiológicos fueron: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*; dos y 12 aislamientos (13,1%) expresaron  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido ( $\beta$ LEE) o de tipo AmpC (presuntivo), respectivamente. En el análisis exploratorio, se observó una frecuencia significativamente superior del antecedente de malformación renal o de la vía urinaria en el grupo de pacientes con ITU causada por bacterias  $\beta$ LEE o AmpC ( $p=0,0095$ ). La defervescencia como respuesta a la terapia empírica inicial con aminoglucósidos ocurrió en las primeras 36 horas en el 87,4% de los pacientes con ITU febril, independientemente del perfil de resistencia.

**Conclusiones.** La ITU febril fue la principal presentación clínica. Se aislaron bacterias de la comunidad que expresaron  $\beta$ LEE+ o AmpC+. A nivel institucional el uso de aminoglucósidos son una buena alternativa para el tratamiento inicial debido a su alta efectividad clínica y bajo perfil de resistencia.

**Palabras clave:** etiología, pielonefritis, factores de riesgo,  $\beta$ -lactamasas, aminoglucósidos.

### Abstract

**Objectives:** to describe the clinical presentation, risk factors (RF), etiology and bacterial resistance patterns in pediatric patients hospitalized with urinary tract infection from the community. Explore risk factors related with UTI by resistant bacteria. To assess the clinical response to initial empirical therapy with aminoglycosides and the institutional protocol of antibiotics in UTI front to the sensitivity of the isolations.

**Material and methods:** cross sectional study from february/2009 to february/2011.

**Results:** 106 patients were registered, 47 men (44,3%) vs. 59 women (55,6%). The most frequent age in both sexes was 1-12 months (63,2%). The febrile UTI was present in 78,7% of the men vs. 83,0% of the women. RF were found in 59,4% of the patients and 27,3% showed two or more. The main aetiological agents were: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, and *Klebsiella pneumoniae*; two and 12 isolations showed expression of extended spectrum beta-lactamases (EE $\beta$ L) and  $\beta$ -lactamases AmpC type (presumptive), respectively. The exploratory analysis found a significantly higher frequency of antecedent of anatomic abnormalities of the kidney or urinary tract in the group of patients with UTI caused by EE $\beta$ L o AmpC bacteria ( $p=0.0095$ ). The last fever peak, as answer to the initial empirical therapy with aminoglycosides, occurred in the first 36 hours in the majority of the patients (87,4%) with febrile UTI, independent of resistance profile.

**Conclusions:** Febrile ITU was the main clinical presentation. EE $\beta$ L+ or AmpC+ bacteria were isolated from the community. At an institutional level the use of aminoglycosides are a good alternative for the initial treatment due to their high clinical effectiveness and low resistance profile.

**Key words:** etiology, pyelonephritis, risk factor,  $\beta$ -lactamases, aminoglycosides.

1 Servicio de Pediatría, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

2 Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

3 Laboratorio Clínico y de Microbiología, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido: 13/12/2011; Aceptado: 09/05/2012

Correspondencia: Álvaro Hoyos Orrego, Clínica Universitaria Bolivariana, Transversal 5D N° 39-135, Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 266-8109. Correo electrónico: alvaromicro@hotmail.com

## Introducción

La infección del tracto urinario es una de las infecciones bacterianas serias más comunes en pediatría <sup>(1,2)</sup>. Aproximadamente, del 3 al 5 % de las niñas y del 1 al 2 % de los niños se ven afectados a lo largo de su infancia por, al menos, un episodio de infección urinaria <sup>(1)</sup>. La mayor incidencia de infección del tracto urinario se presenta durante el primer año de vida para todos los niños (1 %) y disminuye sustancialmente para ambos sexos luego del primer año de vida, siendo esta reducción más significativa para los varones <sup>(3)</sup>. Los estudios de tamización en niños febriles menores de 2 años que consultan al Servicio de Urgencias, sugieren que hasta el 5 % presentan una infección del tracto urinario <sup>(3)</sup>. La infección del tracto urinario con fiebre o la pielonefritis aguda sin tratamiento oportuno puede causar morbilidad a mediano y a largo plazo que incluye cicatrices renales, hipertensión arterial, preeclampsia, microalbuminuria y enfermedad renal crónica <sup>(3-5)</sup>.

En Colombia, son pocos los estudios sobre la infección del tracto urinario en pacientes pediátricos <sup>(1,6-9)</sup> y son aun más escasos los que de forma prospectiva evalúan la etiología, la sensibilidad a los antibióticos, la epidemiología y la presentación clínica <sup>(7,10)</sup>. Debido a lo anterior, se realizó un estudio de un grupo de pacientes pediátricos que consultaron a una institución médica universitaria y cuyos objetivos fueron: describir la presentación clínica de la infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos; identificar los factores de riesgo descritos en la literatura; caracterizar la etiología y los patrones de resistencia bacteriana; realizar un análisis exploratorio de los posibles factores de riesgo relacionados con los aislamientos de las bacterias resistentes; evaluar la respuesta clínica a la terapia empírica inicial con aminoglucósidos, y comparar el protocolo institucional de antibióticos para la infección del tracto urinario frente al perfil de sensibilidad de los aislamientos.

## Metodología

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal de los pacientes pediátricos hospitalizados por infección del tracto urinario adquirida en la comunidad entre el 1° de febrero de 2009 y el 28 de febrero de 2011 (25 meses).

El estudio se desarrolló en la Clínica Universitaria Bolivariana, institución con un servicio de pediatría con capacidad para 50 camas distribuidas en las áreas de urgencias, neonatología, unidad de cuidados intensivos neonatales y sala general; además, cuenta con diferentes especialidades y subespecialidades pediátricas. Los pacientes del estudio se captaron solo en esta institución ya que es un centro de referencia y de consulta primaria pediátrica donde se atienden pacientes de todos los estratos.

El trabajo contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética de la Clínica Universitaria Bolivariana.

### ***Criterios de inclusión y de exclusión***

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 30 días de vida y hasta 14 años de edad, hospitalizados en el Servicio de Pediatría, con diagnóstico de infección del tracto urinario demostrado por un urocultivo tomado por micción espontánea con un recuento mayor de 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro, por sonda vesical evacuable mayor de 10.000 UFC/ml o por punción suprapúbica mayor o igual a 1 UFC/ml <sup>(3,11,12)</sup>. Se incluyeron, también, los pacientes con diagnóstico de vejiga neurogénica en su primer episodio de infección del tracto urinario.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario pero con urocultivo negativo, diagnóstico en un paciente después de 48 horas de hospitalización, pacientes hospitalizados por cualquier causa durante el último mes, pacientes con vesicostomía o con

catéter urinario permanente, y pacientes bajo tratamiento antibiótico para infección del tracto urinario y con recaída de su proceso infeccioso. En el caso de aislamientos polimicrobianos solo se incluyeron los pacientes con recuentos en el urocultivo mayor de 100.000 UFC/ml o mayor o igual a 1 UFC/ml para 2 bacterias diferentes, siempre y cuando la muestra hubiera sido tomada por sonda vesical evacuable o punción suprapúbica, respectivamente.

### **Recolección de la información**

Al identificarse un paciente con sospecha diagnóstica de infección del tracto urinario, se le hizo seguimiento al urocultivo. Una vez este hubiera sido positivo (informe preliminar) se procedió a la recolección de los datos por parte de uno de los investigadores exclusivamente. Se diligenció la encuesta la cual incluía datos demográficos, factores de riesgo identificados solo por interrogatorio y examen físico dirigido y características clínicas de la infección del tracto urinario (afebril Vs. febril).

Luego de haberse identificado el agente bacteriano responsable con su tipificación, antibiograma y perfil de resistencia, se completó la información microbiológica en el instrumento (encuesta). Además, en los casos de infección del tracto urinario con fiebre (pielonefritis aguda), se cuantificó el tiempo desde el inicio de la terapia antibiótica empírica inicial con aminoglucósidos (el protocolo institucional recomienda el uso de aminoglucósidos en todos los casos de infección del tracto urinario con fiebre en niños menores de 14 años, con la adición de ampicilina en los casos de neonatos, algún grado de compromiso de la función inmunitaria o presencia de cocos grampositivos en orina, con ajuste de la terapia inicial según las condiciones clínicas –por ejemplo, falla renal, antecedentes de hospitalización reciente, infección recurrente del tracto urinario, entre otros-) hasta la aparición del último pico febril (temperatura >38,0 °C), es decir, el tiempo de desaparición de la fiebre.

### **Definiciones operativas**

Dado lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y a la falta de precisión en la sintomatología del paciente menor de 36 meses de edad, la infección del tracto urinario se clasificó clínicamente en dos categorías para todas las edades: infección del tracto urinario con fiebre o pielonefritis aguda que indica compromiso infeccioso del parénquima renal, o infección afebril del tracto urinario o infección de las vías urinarias inferiores <sup>(3,5,11,13,14)</sup>.

### **Microbiología**

La muestra de orina recolectada se llevó al Laboratorio de Microbiología donde se sembró en medio sólido cromoagar (*BBL Stacker Plate*<sup>TM</sup>, Becton Dickinson, USA) y se incubó a una temperatura de 37 °C. Una vez se obtuvo crecimiento bacteriano, se procedió a reportar un recuento de UFC/ml y las características de la morfología bacteriana a la coloración de Gram (informe preliminar del urocultivo). La identificación de la bacteria (tipificación), las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y la presencia confirmada de beta-lactamasas de espectro extendido (βLEE) o de betalactamasas de tipo AmpC (presuntivo por resistencia a cefoxitina y sulbactam-ampicilina) se realizaron utilizando el equipo automatizado *Phoenix 100*<sup>TM</sup> (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, USA).

### **Análisis estadístico**

Se hizo análisis univariado y bivariado. Se obtuvieron frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis exploratorio entre infección del tracto urinario causada por bacterias que expresaban βLEE o betalactamasas de tipo AmpC y las que no las expresaron, se realizó una comparación de proporciones por medio de la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, considerando como estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 0,05. La base de datos y el análisis estadístico se desarrolló en los programas Excel<sup>TM</sup>, EpiInfo<sup>TM</sup>, versión 6.04, y SPSS<sup>TM</sup>, versión 12.0.

## Resultados

Durante un período de 25 meses se identificaron 106 pacientes con infección del tracto urinario que cumplieron los criterios de inclusión, con una distribución similar por sexo (47 hombres y 59 mujeres).

Todos los urocultivos tomados por sonda vesical evacuante (87/106) arrojaron un recuento mayor o igual a 50.000 UFC/ml. No se requirió toma de urocultivo por punción suprapúbica puesto que las muestras se lograron obtener en su totalidad por sonda o micción espontánea.

La infección del tracto urinario fue más frecuente en el grupo etario de 1 a 6 y de 25 a 36 meses entre los varones mientras que en los demás rangos de edad predominó en las mujeres (tabla 1). Los posibles factores riesgo para la infección del tracto urinario, identificados solo por interrogatorio y examen físico dirigido, fueron más frecuentes en el sexo femenino. Entre ellos se

destacan el mal aseo genital, el estreñimiento, el antecedente de infección previa del tracto urinario y las malformaciones de la vía urinaria (tabla 1). Se encontraron factores de riesgo en 63 (59,4 %) de los pacientes y en 29 niños (27,3 %) se identificaron dos o más.

En cuanto a la presentación clínica, predominó la infección del tracto urinario con fiebre (pielonefritis aguda) tanto en mujeres (n=49, 83,0%) como en hombres (n=37, 78,7 %). No se observó diferencia entre sexos en la infección afebril del tracto urinario, presentándose 10 casos por sexo (16,9 % Vs. 21,2 %).

La etiología de la infección del tracto urinario en el grupo estudiado mostró un predominio de bacterias gramnegativas entéricas seguido de cocos grampositivos (tabla 2). Se identificaron dos aislamientos productores de  $\beta$ LEE y doce betalactamasas de tipo AmpC (presuntivo), respectivamente (tabla 2). El perfil de sensibilidad a los antibióticos en los aislamientos de *Esche-*

**Tabla 1.** Características y posibles factores de riesgo en el grupo de estudio

Características y factores de riesgo**	Masculino		Femenino		Total
	n=47	%	n=59	%	
Edad, 1-2 meses	9	8,4	8	7,5	17
Edad, 3-6 meses	17	16,0	13	12,2	30
Edad, 7-12 meses	8	7,5	12	11,3	20
Edad, 13-24 meses	2	1,8	7	6,6	9
Edad, 25-36 meses	5	4,7	4	3,7	9
Edad, >37 meses	6	5,6	15	14,1	21
Infección del tracto urinario con fiebre	37	78,7	49	83,0	86
Estreñimiento	3	2,8	18	16,9	21
Fimosis	7	14,9	0	0	7
Hábito de retención	0	0	8	7,5	8
Mala higiene	3	2,8	14	13,2	17
Reflujo vésico-ureteral	0	0	4	3,7	4
Infección previa del tracto urinario	4	3,7	17	16,0	21
Anormalidades en genitales externos*	1	0,9	3	2,8	4
Malformación de la vía urinaria†	6	5,6	11	10,3	17
Vejiga neurogénica**	4	3,7	1	0,9	5
Ninguno	21	19,8	8	7,5	29

\* Identificados por interrogatorio y examen físico dirigido.

† En 29 pacientes se encontraron dos o más factores de riesgo (27,3 %)

‡ Anormalidades en genitales externos, área perianal o sacra: fosa sacra o fístula, sinequias de labios menores, entre otros.

§ Hidronefrosis, estenosis pieloureteral, ureteroceles, doble sistema colector, hipoplasia renal, agenesia renal, entre otros.

\*\* Pacientes en su primer episodio de infección del tracto urinario

**Tabla 2.** Aislamientos y presencia de  $\beta$ LEE y betalactamasas de tipo AmpC en urocultivos de pacientes con ITU de la comunidad.

Aislamientos	n (%)	BLEE+ (n)	$\beta$ LEE+ (%)	AmpC+ (n)	AmpC+ (%)
<i>Escherichia coli</i>	80 (74)	1	1,2	4	5
<i>Proteus mirabilis</i>	9 (8,3)	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (6,5)	1	14,3	4	57,1
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (1,8)	0	0	2	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (2,7)	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,9)	0	0	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (0,9)	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1,8)	0	0	2	100
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0,9)	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,9)	0	0	0	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (0,9)	0	0	0	0
Total*	108*	2	1,85	12	11,3

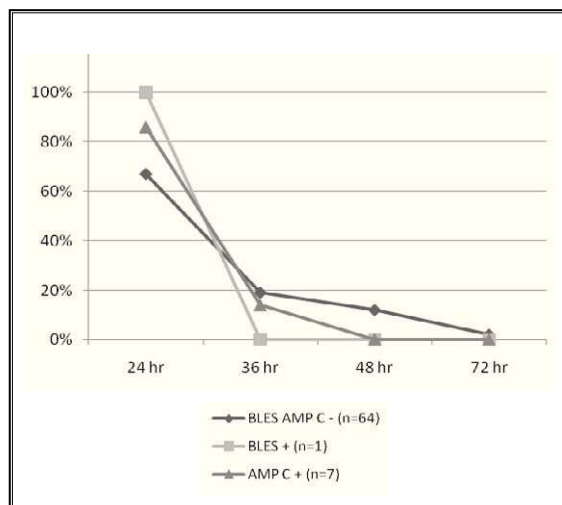
\* Dos pacientes cumplieron los criterios para aislamientos de dos bacterias en el urocultivo, ninguna de las cuales expresó  $\beta$ LEE ni betalactamasas de tipo AmpC.

$\beta$ LEE: betalactamasas de espectro extendido; AmpC: betalactamasas de tipo AmpC

*richia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae* (las tres bacterias más frecuentes) mostró una resistencia elevada a los antibióticos considerados de primera línea de tratamiento como trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, cefalotina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulónico, ácido nalidíxico y nitrofurantoina (tabla 3). La sensibilidad a la amikacina (antibiótico utilizado en el manejo empírico inicial de la pielonefritis por ser los bacilos gramnegativos entéricos los principales agentes aislados a todas las edades en caso de infección del tracto urinario) fue superior al 95 % en todos los aislamientos evaluados e incluyó bacterias productoras de  $\beta$ LEE y betalactamasas de tipo AmpC (tablas 2 y 3).

La respuesta clínica a la terapia empírica inicial con aminoglucósidos en pacientes con infección del tracto urinario con fiebre adquirida en la comunidad, mostró una adecuada respuesta en términos de disminución o desaparición de la fiebre, como signo principal del compromiso infeccioso del parénquima renal. Independiente del patrón de resistencia bacteriano, casi el 90 % de los pacientes estuvieron afebriles a las 36 horas de iniciado el aminoglucósido (figura 1).

En el análisis exploratorio de los posibles factores de riesgo relacionados con la infección del tracto urinario causada por aislamientos positivos para  $\beta$ LEE o de tipo AmpC, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los antecedentes personales de malformaciones



**Figura.** Respuesta clínica a la terapia empírica inicial con aminoglucósidos\* en pacientes con infección del tracto urinario febril de la comunidad.

\* Aminoglucósidos: de 72 pacientes con infección del tracto urinario febril, 68 recibieron amikacina y 4 gentamicina como terapia empírica inicial.

† Un aislamiento para  $\beta$ LEE (1/2) y 5 para betalactamasa de tipo AmpC (5/12), correspondieron a casos de ITU afebriles.

$\beta$ LEE: beta lactamasas de espectro extendido; AmpC: betalactamasas de tipo AmpC.

**Tabla 3.** Porcentaje de resistencia\* a los antibióticos de los aislamientos más frecuentes en urocultivos de pacientes con infección del tracto urinario de la comunidad.

Antibióticos	<i>Escherichia coli</i> n=80		<i>Proteus mirabilis</i> n=9		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=7	
	Número de aislamientos resistentes / Número de aislamientos evaluados		Número de aislamientos resistente / Número de aislamientos evaluados		Número de aislamientos resistentes / Número de aislamientos evaluados	
<b>Antibióticos considerados de primera línea y los de uso ambulatorio</b>						
Cefalotina	54/63	85,7%	0/1	0%	3/3	100%
Ampicilina	59/77	76,6%	2/7	28,5%	7/7	100%
Trimetoprim-sulfametoxazol	42/78	53,8%	2/8	25,0%	0/6	0%
Ampicilina-sulbactam	12/24	50%	1/7	14,2%	4/5	80%
Amoxicilina-ácido clavulónico	17/59	28,8%	-	-	1/1	100%
Acido nalidíxico	13/61	21,3%	0/1	0%	0/2	0%
Ciprofloxacina	9/76	11,8%	0/8	0%	0/7	0%
Levofloxacina	7/61	11,4%	-	-	0/1	0%
Cefuroxima	5/58	8,6%	-	-	2/2	100%
Nitrofurantoina	4/80	5,0%	8/8	100%	6/7	86%
<b>Antibióticos utilizados habitualmente intrahospitalarios</b>						
Gentamicina	6/77	7,8%	1/8	12,5%	1/7	14,2%
Ceftriaxona	3/74	4%	0/8	0%	3/6	50%
Amikacina	2/78	2,5%	0/8	0%	0/7	0%
Ceftazidime	1/63	1,6%	-	-	3/3	100%
Aztreonam	1/71	1,4%	0/7	0%	3/6	50%
Piperacilina-tazobactam	0/17	0%	1/7	14,2%	2/5	40%
Cefepime	0/20	0%	0/7	0%	4/6	66%

\* Análisis considerando la sensibilidad intermedia y resistente.  
 Todos los aislamientos evaluados fueron sensibles a imipenem y meropenem.

renales o de la vía urinaria ( $p= 0,0095$ ). Se presentó una mayor tendencia con los antecedentes de reflujo vesíco-ureteral (RVU) y vejiga neurológica. En tres pacientes con aislamientos de bacterias con expresión de  $\beta$ LEE o AmpC, no se encontraron factores de riesgo relacionados con la infección del tracto urinario (tabla 4). Debe aclararse que no se indagó sobre el uso previo de antibióticos pero se excluyeron los pacientes bajo tratamiento antibiótico para infección del tracto urinario y con recaída de su proceso infeccioso y todos los pacientes hospitalizados por cualquier causa en el último mes.

## Discusión

Para nuestro conocimiento, este es uno de los pocos trabajos a nivel local que evalúa la infección del tracto urinario en niños adquirida en la comunidad, su etiología, factores de riesgo y presentación clínica. Además, evaluó el proto-

colo institucional del uso de aminoglucósidos empíricos en el tratamiento inicial de la infección del tracto urinario febril con base en los hallazgos de sensibilidad a los antimicrobianos y la respuesta clínica en términos de desaparición de la fiebre en los casos de pielonefritis aguda.

En general, la infección del tracto urinario fue más frecuente en las mujeres en casi todos los grupos etarios, aunque predominó en hombres entre 1 y 6 meses. En algunos reportes se menciona que la infección del tracto urinario se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres menores de 3 meses de edad <sup>(11,15)</sup>, aunque las diferencias entre sexos pueden existir hasta el año de vida <sup>(3,16)</sup>. En un porcentaje elevado de pacientes se halló, por lo menos, un posible factor de riesgo (tabla 1); estos últimos coinciden con los reportados en la literatura <sup>(4,5,11,15,17)</sup>. Sin embargo, se destaca que los posibles factores de riesgo relacionados solo se en-



**Tabla 4.** Análisis exploratorio de posibles factores de riesgo relacionados con aislamientos positivos para  $\beta$ LEE o betalactamasas de tipo AmpC.

Factores de riesgo	$\beta$ LEE y AmpC negativos		$\beta$ LEE y/o AmpC positivos		Valor de p
	n=94	(%)	n=14	(%)	
Infección del tracto urinario	18	19,1	3	21,4	0,8722
Reflujo vésico-ureteral *	2	2,1	2	14,2	0,1365
Malformaciones renales o de vías urinarias†	11	11,7	6	42,8	0,0095
Estreñimiento	21	22,3	0	0	0,1077
Hábito de retención	7	7,4	1	7,1	0,6126
Mala higiene	16	17,0	1	7,1	0,5799
Anormalidad genitales externos	4	4,2	0	0	0,9776
Vejiga neurogénica	3	3,2	2	14,2	0,2455
Ninguno	26	27,6	3	21,4	0,2455

\* De 4 pacientes con antecedentes de reflujo vésico-ureteral, 2/4 tenían el antecedente de infección previa del tracto urinario

† De 17 pacientes con antecedentes de malformaciones renales o de vías urinarias, 5/17 tenían el antecedente de infección previa del tracto urinario

$\beta$ LEE: beta lactamasas de espectro extendido; AmpC: betalactamasas de tipo AmpC.

contraron con un interrogatorio y examen físico dirigido y, en ocasiones, no se tuvo información imaginológica (excepto por las ecografías de la gestación) porque podría tratarse de un primer episodio de infección del tracto urinario (85/106) sin estudios previos. Factores de riesgo como el estreñimiento, el hábito de retención, la mala higiene genital, los antecedentes de infección del tracto urinario y RVU fueron más frecuentes en el sexo femenino.

Las bacterias causantes de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad fueron en su mayoría bacilos entéricos gramnegativos, siendo las principales *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter freundii*, y entre los grampositivos, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus anginosus* y *Enterococcus faecalis* –no se evaluaron los mecanismos de resistencia en grampositivos porque solo se presentaron tres casos de infección del tracto urinario por estos agentes–. *Escherichia coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae* representaron la mayor cantidad de aislamientos (80, 9 y 7, respectivamente); no se aislaron bacilos ambientales no fermentadores como causantes de infección (tabla 2). En Colombia los estudios realizados en infecciones del tracto urinario en niños arrojan resultados similares en cuanto a la etiología;

predominaron los bacilos entéricos gramnegativos (*E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*)<sup>(1,6-9)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios nacionales no discrimina la etiología como de origen en la comunidad o intrahospitalaria, a excepción de los trabajos realizados en Cali por Castaño, et al.<sup>(7)</sup> y en Medellín por Hoyos, et al.<sup>(10)</sup>. Estos dos últimos estudios concluyeron que los principales microorganismos eran *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Asimismo, no se recomendó el uso de antibióticos considerados de primera línea para el tratamiento empírico inicial en los casos de infección febril del tracto urinario.

La sensibilidad a los antibióticos de los principales aislamientos (*E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*) arrojó una pérdida *in vitro* a los antibióticos considerados de primera línea terapéutica (tabla 3). En Colombia, el patrón de sensibilidad para *E. coli* muestra, según lo reportado, una alta resistencia a las cefalosporinas de primera generación, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulónico y nitrofurantoína (antibióticos de primera línea). La sensibilidad a los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) se mantiene en un porcentaje elevado<sup>(1,6-9)</sup>. En el caso de *K. pneumoniae*, la resistencia se presenta a los anteriores antibióticos mencionados y se extien-

de, en menor proporción, a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, nitrofurantoína, aminoglucósidos, norfloxacina, ciprofloxacina e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como la amoxicilina-ácido clavulónico y la piperacilina-tazobactam<sup>(7,8)</sup>. Para *P. mirabilis*, los datos locales existentes son insuficientes y no permiten hacer comparaciones.

En los Estados Unidos, Gaspari, *et al.*, en un estudio multicéntrico sobre la prevalencia de resistencia a ampicilina, cefazolina, ciprofloxacina, nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoxazol y amoxicilina ácido-clavulónico para los seis uropatógenos más comunes (*E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella* spp. y *Enterococcus* spp.) en pacientes pediátricos (11.174 mujeres y 1.557 hombres) con diagnóstico de cistitis aguda no hospitalizados y sin catéter urinario, concluyeron, entre otras cosas, que la resistencia a la ampicilina y al trimetoprim-sulfametoxazol era elevada pero que, además, existían variaciones entre sexos, siendo mayor la resistencia en los casos de infección del tracto urinario en hombres<sup>(18)</sup>.

Al evaluar la sensibilidad a los antibióticos por agente etiológico, *E. coli* presentó una elevada resistencia a ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol en ambos sexos y para todas las edades<sup>(18)</sup>; sin embargo, al comparar estos resultados con los hallazgos encontrados en el presente estudio, fueron mayores las frecuencias de resistencia para todos los antibióticos considerados de primera línea. En cuanto a los cocos grampositivos aislados (*S. saprophyticus*, *S. anginosus* y *E. faecalis*) conservaron la sensibilidad *in vitro* frente a trimetoprim-sulfametoxazol, penicilina y ampicilina, respectivamente.

Al evaluar los patrones de resistencia en los aislamientos considerados como adquiridos en la comunidad se resalta la presencia de bacterias productoras de  $\beta$ LEE y betalactamasas de tipo AmpC que tradicionalmente se habían considerados de origen hospitalario (1,85 y 11,3 %, respectivamente). *Escherichia coli* y *K. pneumoniae*

fueron las bacterias productoras de  $\beta$ LEE, enzimas adquiridas por transferencias de plásmidos y producidas de forma constitutiva<sup>(19,20)</sup> (tabla 2). *Citrobacter freundii* y *E. cloacae* fueron las bacterias productoras de betalactamasa de tipo AmpC (presuntivo), enzimas producidas de forma inducible<sup>(19,20)</sup> (tabla 2). Sin embargo, se encontró que en cuatro aislamientos para *E. coli* y en cuatro para *K. pneumoniae* también tuvieron un patrón de resistencia sugestivo de betalactamasa de tipo AmpC. Se ha hallado en plásmidos el gen *ampC* que, por ser naturalmente transferibles, facilita la diseminación de la resistencia mediada por este gen<sup>(19,21,22)</sup>.

Diferentes estudios han reportado la presencia de bacterias con expresión de betalactamasas de amplio espectro y de probable origen en la comunidad<sup>(23-26)</sup>. Por ejemplo, Bitsori, *et al.*, en un estudio de niños sobre prevalencia y factores de riesgo para infección del tracto urinario por Enterobacteriaceas resistentes a beta lactámicos de amplio espectro, encontraron 30 aislamientos de 523 (5,73 %) distribuidos de la siguiente manera: 18 *E. coli*, 10 *Klebsiella* spp., 1 *Enterobacter* spp. y 1 *Citrobacter* spp. Veinte y seis de 30 fueron resistentes a cefoxitin lo que sugirió una expresión de enzimas AmpC y 2/30 resistentes a carbapenem. Veintidós de 30 se consideraron adquiridos en la comunidad (73,3 %). Los hallazgos de este último estudio contrastan con lo encontrado en el presente reporte (expresión de  $\beta$ LEE y betalactamasas de tipo AmpC –presuntivo– de 13,1 %), a pesar de haber una similitud en el tipo de hospital y pacientes atendidos, que pudiera explicarse por las diferencias entre los tiempos en que se realizaron los estudios (de 1997 a 2007 y de 2009 a 2011) y la evolución y expansión rápida de la resistencia bacteriana.

Al hacer el análisis exploratorio de los posibles factores de riesgo relacionados con la infección del tracto urinario causada por aislamientos positivos para  $\beta$ LEE o betalactamasas de tipo AmpC, frente a los casos negativos para estas bacterias, se encontró una diferencia significativa con respecto al antecedente personal de



malformaciones renales o de la vía urinaria. Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con precaución porque pudiera tratarse de un factor de confusión ya que el uso previo de antibióticos se ha relacionado con la selección de cepas resistentes y esta última variable no fue evaluada. Es decir, no puede atribuirse la presencia  $\beta$ LEE o de betalactamasas de tipo AmpC únicamente al antecedente de malformaciones renales.

Debe recalarse que se excluyeron los pacientes en tratamiento antibiótico y con recaída de su proceso infeccioso, hospitalizados por cualquier causa en el último mes y para la mayoría de pacientes se trató de su primer episodio de infección del tracto urinario. También se presentó una mayor frecuencia en el grupo de  $\beta$ LEE y AmpC con respecto a la presencia de RVU y vejiga neurogénica.

Algunos autores, como Bitsori, *et al.*, encontraron relación entre la presencia de bacterias con expresión de betalactamasas de espectro amplio y factores de riesgo como sexo masculino, anomalías del tracto urinario, profilaxis antibiótica, estancia hospitalaria prolongada e infección recurrente del tracto urinario <sup>(25)</sup>. Lutter, *et al.*, en un estudio realizado para determinar el patrón de resistencia a los antibióticos en niños hospitalizados con infección del tracto urinario (n=361) y si la presencia de algunos factores de riesgo se asociaba a un mayor riesgo de presentar microorganismos resistentes, encontraron que la resistencia a la cefotaxima era mayor en quienes habían recibido profilaxis antibiótica frente a los que no (riesgo relativo (RR) de 9,9; IC<sub>95%</sub> 4,0-24,5; p<0,001). La resistencia a los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) tuvo un comportamiento similar (5 % Vs. 1 %). Por otro lado, los niños con historia de infección previa del tracto urinario presentaron una mayor frecuencia de microorganismos resistentes frente a los que no la tenían (RR=4,5; IC<sub>95%</sub> 1,7-11,5; p<0,001) <sup>(26)</sup>. Otros estudios en adultos han reportado que la presencia de *E. coli* positiva para  $\beta$ LEE como causa de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad se ha relacionado con ciertos factores de riesgo de manera independiente como la exposición previa a cefalosporinas de

segunda generación y fluroquinolonas, y a la presencia de catéter urinario <sup>(23,24)</sup>. El reconocimiento de algunos factores de riesgo permitiría identificar los individuos potencialmente infectados con cepas resistentes <sup>(26)</sup>.

Los anteriores hallazgos permiten plantear algunas hipótesis que expliquen la presencia de enterobacterias con expresión de resistencia a antibióticos beta lactámicos de amplio espectro en casos de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. En primer término, el uso muy frecuente y generalizado en nuestro medio de la profilaxis antibiótica para los pacientes con episodios previos de infección del tracto urinario, malformaciones de la vía urinaria, RVU y vejiga neurogénica. Segundo, la manipulación de la vía urinaria para procedimientos diagnósticos en el ambiente hospitalario (por ejemplo, toma de muestras de orina por sonda, cistouretrografía miccional, entre otros). Tercero, la exposición a antibióticos para el tratamiento de infecciones respiratorias tan frecuentes en la edad pediátrica. Todo lo anterior pudiera explicar un proceso de colonización en hospederos susceptibles con la posterior selección de microorganismos resistentes al ser expuesto a diferentes antibióticos.

La respuesta clínica al tratamiento empírico inicial con aminoglucósidos en pacientes con infección febril del tracto urinario adquirida en la comunidad fue adecuada en todos los casos. El 87,4 % de los pacientes estuvieron afebriles a las 36 horas y el 100 % a las 72 horas de iniciado el antibiótico, independientemente del perfil de resistencia (figura 1). Un tratamiento rápido y efectivo inicial es un factor clave en la disminución del daño al riñón, en especial en niños menores de 2 años <sup>(16)</sup>. La sensibilidad mayor del 95% a la amikacina para todos los aislamientos de bacilos gramnegativos y la respuesta clínica encontrada, confirman que el protocolo institucional para el manejo de la infección del tracto urinario es adecuado.

El presente estudio tiene limitaciones en cuanto a lo heterogéneo de los individuos, el número de

pacientes y la falta de valoración de otros factores de riesgo de importancia en niños mayores, como los relacionados con la disfunción vésico-ureteral (urgencia, incontinencia diurna, en ausencia de infección). No se incluyó la exposición previa a antibióticos de manera terapéutica o profiláctica; sin embargo, para la gran mayoría de pacientes fue su primer episodio de infección del tracto urinario. Los hallazgos mencionados permiten plantear estudios de casos y controles para identificar una posible asociación entre los factores de riesgo con la presencia de cepas resistente causantes de infección del tracto urinario.

Como conclusiones tenemos que una alta proporción de los posibles factores de riesgo susceptibles de ser identificados por interrogatorio y examen físico dirigido permite una aproximación al diagnóstico y facilita las medidas preventivas en muchos casos. La presencia de bacterias multirresistentes en la infección del tracto urinario adquirida en la comunidad es preocupante y dificulta el manejo antibiótico empírico y específico una vez identificado el agente y su sensibilidad. A nivel institucional el uso de aminoglucósidos son una buena alternativa para el tratamiento inicial debido a su alta efectividad clínica y bajo perfil de resistencia. La dosis única diaria, la valoración previa de la función renal, la adecuada hidratación y un uso corto inicial (72 horas), garantizan el éxito terapéutico con mínima toxicidad.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

#### **Agradecimientos**

A Aura Gutiérrez, por sus aportes en el procesamiento y análisis de los resultados y a Mónica Massaro por su valioso aporte en la revisión del manuscrito. A todos los pediatras del servicio de hospitalización y a los médicos del servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Bolivariana. A las profesionales de enfermería y auxiliares de enfermería, bacteriólogos y personal de archivo e historia clínica de la Clínica Universitaria Bolivariana. A los pacientes y sus padres.

## Referencias

- Lozano JM, Domínguez MM, Marrugo T. Hallazgos paraclínicos y microbiológicos en infección urinaria en pediatría en el Hospital Universitario de San Ignacio. *Universitas Médica*. 2000;41:194-9.
- Sur DK, Bukont EL. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *Am Fam Physician*. 2007;75:1805-11.
- Zore JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:417-22.
- Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev*. 2010;31:451-63.
- Heffner VA, Gorelick MH. Pediatric urinary tract infection. *Clin Ped Emerg Med*. 2008;9:9233-7.
- Aguirre OH, Jiménez MF, Comejo W, Botero JE, Zapata CT, Durango H, et al. Frecuencia de infección del tracto urinario en lactantes con fiebre, sin foco infeccioso evidente, que consultan a la Unidad Vida Infantil de la Universidad de Antioquia del Hospital Francisco Valderrama, Turbo (Antioquia). *Iatreia*. 2006;19:29-38.
- Castañó I, González C, Buitrago Z, De Rovetto C. Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños. *Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Colombia Médica*. 2007;38:100-6.
- López JJ. Infección urinaria en pediatría. Evaluación del antibiótico empírico inicial. *Pediatría*. 2008;42:51-62.
- Rincón C, Rico CL. Características clínicas, microbiológicas y antibiogramas de urocultivos en niños 2006-2007. *Pediatría*. 2009;35.
- Hoyos A, Serna P, Atehortúa P, Ortiz G, Aguirre J. Infección urinaria de la comunidad en pacientes pediátricos de la Clínica Universitaria Bolivariana. Etiología, presentación clínica, factores de riesgo y repuesta clínica a la terapia empírica inicial. *Medicina UPB*. 2010;29:89-98.
- Cavagnaro F. Infección urinaria en la infancia. *Rev Chil Infect*. 2005;22:161-8.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103:843-52.
- Vanegas JJ. Infección urinaria en niños y adolescentes (internet). Bogotá: ICNAG Farmaceutics de Colombia; 2005. Fecha de consulta: 15 de junio de 2010. Disponible en: <http://icnag.com.co/infeccion.html>.
- Mori R, Lakhapaul M, Verrier K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:395-7.
- Ma FJ, Dairiki LM. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am*. 2004;31:517-26.
- Chang SL, Shorliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:379-400.
- Barroso U, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo A, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Internacional Braz J Urol*. 2003;29:450-4.
- Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Antibiotic resistance trends in paediatric uropathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:267-71.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76.
- Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:467-511.
- Noriega LM. ¿En qué ayuda el antibiograma al médico clínico en la atención de sus pacientes? *Rev Chil Infect*. 2004;21(Supl.1):S34-8.
- Odeh R, Kelkar S, Hujer AM, Schreckenberger PC, Quinn JP. Broad resistance due to plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2002;35:140-5.
- Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, García C, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:780-3.
- Ena J, Martínez C, López M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli*. *Urology*. 2006;68:1169-74.
- Bitsori M, Maraki S, Kalamanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2381-6.
- Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:924-8.