



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

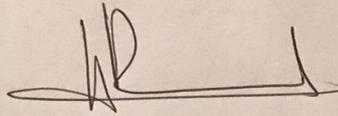
**FACTORES DE RIESGOS PARA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR  
BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO  
EXTENDIDO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Pediatría y  
Puericultura.

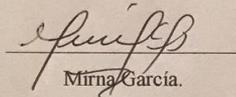
Castro Ruiz, Marlis Gabriela de Jesús.  
Mendoza Carrillo, Aura Carolina.

Tutor: Tatiana Drummond.

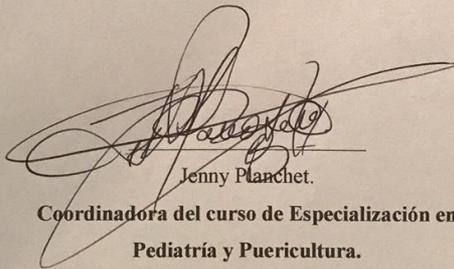
Caracas, diciembre 2016.



Tatiana Drummond.  
**Tutora y asesor estadístico.**



Mirna García.  
**Directora del curso de Especialización en  
Pediatria y Puericultura.**



Jenny Planchet.  
**Coordinadora del curso de Especialización en  
Pediatria y Puericultura.**

## INDICE DEL CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	26
RESULTADOS	29
DISCUSION	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
ANEXOS	43

## FACTORES DE RIESGOS PARA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR BACTERIAS PRODUCTORAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO.

Aura Carolina Mendoza Carrillo, C.I: 18.013.018. Sexo: femenino, E-mail: [Aura\\_mendoza99@hotmail.com](mailto:Aura_mendoza99@hotmail.com). Telf: 0414-8548248/02856325851. Dirección: Los dos caminos, Balmoralt IV, apartamento 4B. Curso de Especialidad en Pediatría y Puericultura.

Marlis Gabriela de Jesús Castro Ruiz, CI: 18.238.312. Sexo: femenino, E-mail: [Marlis.Castro@hotmail.com](mailto:Marlis.Castro@hotmail.com). Telf: 04148717121. Dirección: Las acacias. Curso de Especialidad en Pediatría y Puericultura.

Tatiana Drummond, CI: 10.868.737. Sexo: femenino, E-mail: [tjds44@gmail.com](mailto:tjds44@gmail.com). Tel: 04123077528. Dirección: Ciudad Universitaria, los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Infectología Pediátrica.

### RESUMEN

La infección del tracto urinario (ITU), es una causa importante de morbilidad, que afecta de un 5 a 11% de los niños. Objetivo: Evaluar las ITU por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en pacientes pediátricos del servicio de Pediatría Médica e Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el período 2005 - 2015. Método: estudio descriptivo; transversal, donde se evaluaron las ITU por BLEE. Muestra: pacientes mayores de 1 mes y menores de 11 años y 11 meses, con infección urinaria y urocultivo positivo. Resultados: se incluyeron 291 pacientes con ITU, siendo la incidencia de BLEE 30,6% (n=89), el sexo masculino fue más frecuente 50,6% (n=45), grupo etario más afectado lactantes menores 50,9%(n=148). La *Escherichia coli*, fue el germen más aislado, 65,3% (n=190), correspondiendo al 68,5% (n=61) de las bacterias productoras de BLEE. El 81,5% (n=53) de las bacterias BLEE presentó resistencia a las quinolonas, el 45,1%(n=37) aminoglucósidos y 0,5%(n=1) los carbapenems. Los factores de riesgos que presentaron significancia estadística para el desarrollo de BLEE fueron: antibioticoterapia profiláctica, infección del tracto urinario previa, hospitalización previa, vejiga neurogénica e ITU por BLEE. En el análisis multivariado se encontró que vejiga neurogénica y uso de cefalosporina de tercera generación aumenta la posibilidad de infecciones por BLEE. El antibiótico para las ITU por BLEE son los carbapenem. Conclusión: la vejiga neurogénica y el uso de

cefalosporina de tercera generación previo al episodio de ITU tiene mayor posibilidad de presenta infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

**Palabras clave:** infección urinaria, betalactamasas, factores de riesgos.

## RISK FACTORS FOR EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING URINARY TRACT INFECTION.

### **ABSTRACT**

Urinary tract infection (UTI) is an important cause of morbidity, affecting 5% to 11% of children. Objective: To evaluate UTI by bacteria of extended spectrum betalactamases (ESBL) in pediatric patients of the Medical and Infectious Pediatrics Service of the Hospital Universitario de Caracas from 2005 to 2015. Method: descriptive study; Cross-sectional area, where UTI was assessed by ESBL. Sample: patients older than 1 month and younger than 11 years and 11 months, with urinary infection and positive urine culture. Results: 291 patients with UTI were included, with the incidence of ESBL being 30.6% (n = 89), the male sex was more frequent 50.6% (n = 45), the age group more affected, (N = 148). The Escherichia coli was the most isolated germ, 65.3% (n = 190), corresponding to 68.5% (n = 61) of the ESBL-producing bacteria. 81.5% (n = 53) of BLEE bacteria presented resistance to quinolones, 45.1% (n = 37) aminoglycosides and 0.5% (n = 1) to carbapenems. The risk factors that presented statistical significance for the development of ESBL were the use of prophylactic antibiotic therapy, previous urinary tract infection, previous hospitalization, neurogenic bladder and UTI by ESBL. In the multivariate analysis it was found that neurogenic bladder and use of third generation cephalosporin increases the possibility of ESBL infections. The antibiotic for UTIs by BLEE carbapenem. Conclusion: The neurogenic bladder and the use of third generation cephalosporin prior to the UTI episode are more likely to present infection by bacteria with extended spectrum beta-lactamases.

**Keywords:** infection urinary, betalactamase, Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia global de la infección del tracto urinario (ITU) en población pediátrica se ha estimado en 5%, con una incidencia de 3,1/1.000 en femeninas y 1,7/1.000 en masculinos, siendo más frecuente en niños durante los primeros 6 meses de vida, con un incremento progresivo a partir del año de edad, predominantemente en niñas. <sup>(1)</sup>

La tasa de prevalencia de la ITU varía con la edad, sexo, raza y si se realiza circuncisión o no. En general, los niños menores de tres meses no circuncidados y las niñas menores de 1 año tienen mayor prevalencia. En los lactantes febriles la tasa general de prevalencia de ITU es de 7%. <sup>(1)</sup>

En México, el sistema nacional de vigilancia epidemiológica reportó que las infecciones del tracto urinario ocuparon el tercer lugar dentro de las principales causas de morbilidad en el 2010. La frecuencia varía dependiendo de la edad y sexo, ocurriendo en 1 por cada 1000 recién nacidos; siendo más común en varones. Posterior a esta edad, es más frecuente en niñas, con una prevalencia de 1 a 2%. En general, el riesgo durante la primera década de la vida es del 1% para masculino y 3% para las niñas. Después de la segunda década de la vida, sigue predominando en las niñas con una relación de 4:1. <sup>(2)</sup>

La ITU es una causa frecuente de morbilidad, que afecta al 5-11% de los niños, precedida solo, por las infecciones del tracto respiratorio y las diarreas agudas infecciosas; Constituye la causa más frecuente de consulta nefrológica en Venezuela. Orta et al, en el estudio epidemiológico de las enfermedades renales en niños en Venezuela en 2001, reportó que la ITU constituyó el 32% de las consultas en los servicios de nefrología a nivel ambulatorio y hospitalización, con detección de malformaciones congénitas del tracto urinario en 25% de los pacientes. <sup>(1)</sup>

Nos encontramos en lo que algunos autores llaman la era postantibiótica y, aunque ya en 1961 el comité de expertos sobre antibióticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifestaba que “la resistencia bacteriana a los antibióticos es el principal obstáculo

para su uso con éxito” y, “a la larga es más importante su efecto sobre la comunidad, ya que la eliminación de las cepas sensibles implica diseminación de las resistentes”, casi cincuenta años después, continúa siendo un problema de gran actualidad. <sup>(3)</sup>

En los últimos años se ha observado un aumento en la tasa de aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas en el mundo. El principal mecanismo involucrado es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Si bien este es un problema global, varios estudios han demostrado que es más frecuente en los países latinoamericanos ya que *Klebsiella* y *E. coli* tienen una frecuencia más alta de producción de BLEE en estas regiones cuando se compara con las otras regiones del mundo. <sup>(4)</sup>

A través, del presente trabajo de investigación, permitirá describir los factores de riesgos en las ITU por bacterias productoras de BLEE y establecer la incidencia en el servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas durante el período 2005 - 2015.

### **Planteamiento de problema**

Se desconoce la verdadera incidencia e impacto de la infección del tracto urinario en la infancia, debido a que muchos de los casos cursan de manera subclínica u oligosintomática, especialmente en lactantes con síntomas inespecíficos, que pueden ser confundidos con otros cuadros febriles de la infancia. <sup>(1)</sup>

Las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE son una patología que tiene un incremento progresivo en el número casos en edad pediátrica, con un importante impacto dado por antibioticoterapia de alto costo y hospitalización de larga estancia <sup>(5)</sup>.

En la República Bolivariana de Venezuela para el 2012 se reportó una mortalidad general para infección del tracto urinario no especificada de 325 casos, correspondiendo para la edad pediátrica un número de 6 casos (1,8%) con 4 casos para sexo masculino y 2 casos

para el sexo femenino.<sup>(6)</sup> Por otro lado, el Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA), reporta el patrón de resistencia de *Escherichia coli* en tracto urinario para el 2013, una resistencia 7,63% amoxicilina/ácido clavulánico, 18,8% amikacina, 34,33% cefotaxime, 11,74%, cefepime, 37,4% ciprofloxacina, aztreonam 36,75% y meropenem 7,57%.<sup>(7)</sup> Por ello es importante conocer ¿Cuál es la incidencia de infecciones urinarias por BLEE y cuáles son los factores de riesgos para infecciones del tracto urinario por estos gérmenes?, por lo que se llevara a cabo la investigación en paciente pediátricos del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido de 2005 -2015.

### **Justificación del trabajo**

Actualmente existe un incremento progresivo de infecciones del tracto urinarios por bacterias productoras betalactamasas de espectro expandido e incluso se documentan altas tasas de prevalencia en Latinoamérica de estas infecciones. Aunado a ser una patología que cada día aumenta más el número de paciente que requiere hospitalización, antibióticos de alto costo y que presentan complicaciones que aumenta el riesgo de muerte.<sup>(5,8)</sup> Estos datos motivan y demuestran la importancia de realizar esta investigación en el servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa en el Hospital Universitario de Caracas, ya que permitirá conocer la incidencia de infección de tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido e identificar los factores de riesgos para el desarrollo de esta infecciones, lo cual orientará en la identificación de la población pediátrica más susceptible a este tipo de infecciones y así establecer estrategias de promoción y prevención ante esta infección de manera de disminuir el creciente número de casos y minimizar el alcance económico que representa estancia hospitalaria en nuestros centro de salud.

### **Antecedentes**

Alcántar et al, en el 2015, en un estudio de casos y controles que llevó a cabo para identificar factores de riesgos para infección del tracto urinario causada *E. coli* productora de BLEE, en el Hospital General Naval de Alta Especialidad de Méjico, en el período agosto-

octubre 2011, se alcanzó un total de 70 pacientes con infección del tracto urinario causadas por *E. coli*, con 22 casos productora de BLEE y 48 casos controles, correspondiendo a factores de riesgos, a un 95% (21) sexo femenino, con un 59% presento anomalías urológica, hospitalización días previos 72,3%, y haber recibido antibiótico previo en un 94,5%.<sup>(9)</sup>

García et al, en el 2011, en su estudio de resistencia transferible a quinolonas en enterobacterias productoras BLEE en el Hospital Pereira Rosell, en Uruguay, se aislaron 651 enterobacterias, correspondiendo un 90,9% a urocultivos. Se obtuvo, 27 muestra con reporte de bacterias productoras de BLEE, correspondiendo la proporción de un 17,3% (21/121), 8,5% (4/47) y 0,41% (2/483) para muestras obtenidas de salas pediátricas, unidad de neonatología y el servicio de emergencia, respectivamente. Las enterobacterias productoras de BLEE fueron recuperadas en 13 muestra de orinas.<sup>(10)</sup>

Guevara et al, en su investigación de patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativos aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012, realizados en 3 centros, Hospital Universitario de Caracas, Centro Médico de Caracas y Hospital de Clínicas Caracas. El protocolo contempló la recolección de 50 aislados por año de bacilos gramnegativos provenientes de infección del tracto urinario. Se incluyó 472 aislamientos de bacilos gram negativos, los servicios fueron: emergencia (n=189; 40%), medicina (n=123; 26,1%), cirugía (n: 44; 9,3%) y pediatría general (n=43; 9,1%). Se analizó la producción de BLEE en 436 de bacilos gram negativo aislados, confirmándose positivo en 21,6% (n=94/436), *E. coli* (n=79/363) y *Klebsiella pneumoniae* (n=12/50). Los aislados procedieron predominantemente de orina (n=450; 95,3%). La proporción de especies productoras de BLEE en las infecciones adquiridas en la comunidad (15,6%) fue menor que la proporción de cepas productoras de BLEE en las infecciones nosocomiales (28,7%).<sup>(11)</sup>

Hoyos et al, en el 2011, en su trabajo en la Clínica Universitaria Bolivariana en Colombia de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, identificó dos aislamientos de bacterias productoras de BLEE y doce betalactamasas de tipo AmpC, realizando el análisis exploratorio de los posibles factores de riesgos relacionados, se encontraron factores de

riesgos en 59,4 % de los pacientes y en 29 niños (27,3 %) se identificaron dos o más. Se presentó una mayor tendencia con los antecedentes de reflujo vésicoureteral (n= 2) 14,2 % y malformaciones renales (n=6) 42,8 %. En tres pacientes con aislamientos de bacterias con expresión de BLEE o AmpC, no se encontraron factores de riesgo, sin embargo no se indagó sobre el uso previo de antibióticos, se excluyeron los pacientes con tratamiento antibiótico y hospitalizado por cualquier causa en el último mes. <sup>(12)</sup>

Lee et al, en su publicación de resultado de la terapia antimicrobiana de infecciones del tracto urinario en pediátricos causada por enterobacterias productoras de BLEE, en el Hospital de Niños de la Universidad Nacional de Seúl, durante un período de enero 2006 a diciembre 2011. Un análisis retrospectivo de la historia clínica electrónica para obtener información. Se cultivaron enterobacterias productoras de BLEE a partir de 1.193 muestras de orina, y de éstos, 42 episodios en 36 pacientes. La mediana edad de los pacientes durante el periodo febril fue de 8,4 meses, 67% son menores de 24 meses, con 24 pacientes del sexo masculino (57%). En 27 pacientes (64%) enfermedades urológica subyacentes encontradas, siendo el más común el reflujo vesicoureteral con 11 casos, hidronefrosis 7 casos y otras enfermedades subyacentes incluyen 9 casos de anomalía congénita cloacal y 5 casos con vejiga neurogénica. Un total de 28 casos (67%) fueron cultivo positivo para *E. coli*. El tratamiento de cuatro casos (10%) fueron tratados con carbapenem, 23 casos (55 %) no fueron tratados con carbapenem, y 15 casos, eran tratados por el cambio de un antimicrobiano a otro; un éxito del tratamiento 100 % para todos los 42 casos. <sup>(13)</sup>

Logan, et al, en su investigación llevada a cabo con la base de datos de red de vigilancia de Estados Unidos de enterobacterias productoras de BLEE y resistencia a cefalosporina de tercera generación en niños en Estados Unidos, 1999 a 2011, con aislaron 363.398 enterobacterias, de las cuales 7255 (2%) fueron resistente a cefalosporina de tercera generación, y 1734 (0,5 %) productoras de BLEE. Se realizó en edades pediátricas de 1 a 17 años, identificando *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, con mayor de aislamientos de *E. coli*, siendo en muestra de orina la que presentó el más alto número de aislamiento de enterobacterias 333.524 representa el 90,53 % con 4966 (68,45 %) con resistencia a cefalosporina de tercera generación y 1077 (62,11 %) para BLEE. <sup>(14)</sup>

Paschke et al, en el 2010 en su estudio en el Hospital de Niños de Filadelfia, se evaluaron 533 pacientes pediátricos en su primer episodio de infección urinaria entre julio 2001 a mayo 2006, en donde exploró la relación entre el tiempo de la exposición a un agente antimicrobiano y episodio de infección urinaria resistente, con exposición dentro de los 30, 60 y 120 días antes episodio de infección urinaria, obtuvieron predominio del sexo femenino (92%), del grupo etario de 1 a 4 años de edad en un (61%). El organismo principalmente aislado fue *E. coli* en un (80%); tasas de resistencia fueron del (46%) para ampicilina, (15 %) trimetropim/sulfametoxazol, (17 %) amoxicilina/clavulánico, (7 %) cefalosporinas de primera generación, y (1 %) cefalosporina de tercera generación. Un total de 8 %, 14 %, y 21 % de los niños fueron expuestos a los antibióticos dentro de los 30, 60, y 120 días respectivamente, previo a la ITU. Las indicaciones de antibióticos fueron otitis media, sinusitis, faringitis, disuria, neumonía, infecciones respiratorias, infecciones de piel y tejidos blandos y otras. <sup>(15)</sup>

Montesinos et al, en su trabajo del uso de antibióticos carbapenémicos en pediátricos; el cual fue realizados en el Hospital Universitari Vall d' Hebron, en Barcelona, en el periodo entre enero 2009 a diciembre 2010, quienes estuvieron hospitalizados en las 5 áreas del centro por enfermedad infecciosa adquirida en la comunidad o relacionada con asistencia sanitaria, excluyendo paciente con patología crítica, obteniendo solo 51 pacientes con criterios de inclusión, con una media de edad 11 meses, con una distribución del sexo de 25 niñas y 26 niños. El (76%) habían estado hospitalizado previamente, el principal diagnóstico de ingreso fue infección urinaria en (31,4%), encontrándose dentro de la prescripción dirigida de carbapenémicos en 24 pacientes (41,4%), con 21 casos con adecuación al protocolo; con 17 aislamiento de BLEE y 4 de AmpC. <sup>(16)</sup>

## **Marco teórico**

El término infección del tracto urinario (ITU) incluye un grupo heterogéneo de condiciones con etiologías diferentes, que tienen por denominador común la presencia de gérmenes en el tracto urinario, cuando este es habitualmente estéril, asociada a sintomatología clínica variable. La invasión, colonización y proliferación bacteriana del tracto urinario, puede comprometer desde la vejiga hasta el parénquima renal. <sup>(17,18)</sup>

Las ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría; se calcula que entre tres y siete niños o niñas de cada 100 tendrán una ITU. Se estima que del 8-10 % de las niñas y el 2-3 % de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los siete años de edad, siendo más frecuente en varones en los primeros tres meses de vida y produciéndose un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida, con alta probabilidad de recurrencia mayor al 30 % por reinfecciones con gérmenes distintos al de la primera manifestación, especialmente durante el primer año tras el episodio inicial. <sup>(17,19)</sup>

Existen tres tipos de presentación clínica de las infecciones del tracto urinarios: cistitis, que es la infección localizada únicamente en el tracto urinario inferior; son consideradas las infecciones no complicadas, habitualmente afebriles o febriculares, más frecuentes en niñas mayores de 2 años de edad, síndrome miccional como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, incontinencia urinaria, orinas turbias y molestias abdominales, buen estado general, por lo general sin signos de deshidratación, con reactantes de fase aguda sin alteración y ausencia de antecedentes personales o familiares de nefrouropatía significativa y antecedentes de IU de riesgo o de repetición. <sup>(17,18,20)</sup>

Por otro lado ITU superior o pielonefritis aguda (PNA) infecciones que alcanzan el tracto urinario superior, produciendo inflamación. La literatura emplea con frecuencia el termino de infecciones complicada, más frecuentes en menores de 2 años, principalmente menor de 6 meses, que cursan con fiebre mayor 38,5 °C, mal estado general, aspecto tóxico, con signos de deshidratación acompañado de leucocitosis, con reactantes de fase aguda positiva (PCR mayor 30 mg/L, VSG mayor 30 mm/hora, procalcitonina superior 1 µg/L) y algún antecedentes de infección recidivante o resistente a tratamientos previos o de nefrouropatía. <sup>(17,18,20)</sup>

Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad del paciente. En el período neonatal como todas las infecciones del recién nacido, suelen ser muy inespecíficas. La sintomatología puede oscilar desde un cuadro séptico con aspecto tóxico, inestabilidad térmica, irritabilidad, letargo, rechazo del alimento, distensión abdominal, vómitos, ictericia, o

combinaciones de estas manifestaciones, hasta un simple estancamiento ponderal, con o sin anorexia, vómitos o irritabilidad ocasional. <sup>(20)</sup>

En lactantes, la sintomatología es más inespecíficas cuanto menor sea el niño, la fiebre como una única manifestación o acompañada de vómitos, alteración del ritmo deposicional, estancamiento ponderal, anorexia, orina fétida, hematuria, dolor abdominal, cambio de comportamiento. No es infrecuente que la única manifestación sea un síndrome febril sin foco. En los niños de edad preescolar y escolar, la pielonefritis se puede presentar con fiebre, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, dolor lumbar, sensibilidad dolorosa acentuada en el ángulo costovertebral. Cuando presenta cistitis se acompaña de disuria, polaquiuria, micción dolorosa, urgencia miccional o retención, dolor en hipogastrio, enuresis; puede haber, como mucho, febrícula, y hematuria macroscópica. <sup>(20)</sup>

La ITU es recurrente si se producen dos o más episodios de PNA, un episodio de PNA y 1 o más de cistitis, o tres episodios o más de cistitis durante un año. Esta clasificación tiene una gran relevancia clínica, ya que mientras la PNA puede producir secuelas importantes, como la aparición de cicatriz renal (CR) y en algunos casos un daño renal progresivo. La cistitis por lo general es una condición benigna y sin complicaciones posteriores. <sup>(17,21)</sup>

El principal agente causal de la ITU en la infancia es la *E. coli* en un 70-90 % de los casos, por lo que su patrón de sensibilidad va a determinar habitualmente la elección terapéutica empírico. La vía de infección casi siempre es ascendente, a partir de microorganismos procedentes del intestino que se encuentran en el área perineal y ascienden por la uretra hasta la vejiga, salvo en el periodo neonatal o circunstancias concretas en las que puede producirse por vía hematológica. <sup>(17,19)</sup>

Existen diversas bacterias de origen fecal que ocasionalmente también causan ITU como son *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, otros bacilos entéricos gram negativos y enterococos. Otros microorganismos poco frecuentes como: *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter spp* y *Acinetobacter spp*. <sup>(17,19)</sup>

En los pacientes hospitalizados con antecedentes de instrumentación del tracto urinario, las infecciones urinarias suelen ser originadas por gérmenes típicamente hospitalarios como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Staphylococcus* y cepas productoras de BLEE. La *Candida albicans* suele aparecer en los pacientes con uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, pacientes inmunodeprimidos o en aquellos portadores de sondas vesicales durante periodos prolongados de tiempo.<sup>(17)</sup>

En la actualidad, el patrón de susceptibilidad de las bacterias ha cambiado por la resistencia progresivamente creciente derivada del uso indiscriminado de antimicrobianos, ha sometido a una mayor presión, lo que ha exagerado la ventaja en el crecimiento de las cepas resistentes.<sup>(2)</sup>

Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana destaca las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de enzimas producidas por bacilos gramnegativos, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Las betalactamasas rompen el puente amida del anillo betalactámico, de esa forma el antibacteriano no puede unirse a las proteínas de anclaje de penicilina, y no se produce el impedimento de la síntesis de la pared celular.<sup>(8,22)</sup>

Las Betalactamasas son clasificadas de acuerdo con dos sistemas generales: Amber (1980) basada en la estructura molecular y la de Bush, Medeiros y Jacoby (1995) en base a la similitud funcional (substratos).<sup>(22,23)</sup>

La clasificación basada en las características funcionales de la enzima o estructura primaria; en base a su secuencia de aminoácidos, están clasificadas en cuatro clases moleculares: A, B, C y D. La clase A, C y D incluye enzimas que hidrolizan su sustrato por formación de un acil enzima a través de un sitio activo serina, mientras que las betalactamasas de clase B son metaloenzimas que utilizan en su sitio activo un ion de zinc para facilitar la hidrólisis de los betalactámicos. Además, se pueden clasificar de acuerdo a la comparación de

su actividad funcional, la capacidad que tiene cada enzima para diferenciar las clases de compuestos betalactámicos, la sensibilidad a los inhibidores y las diferencias entre los parámetros bioquímicos. <sup>(22)</sup>

En este momento las Betalactamasas constituyen una amplia familia que según la clasificación de Bush, Madeiros y Jacoby 2010, un sistema funcional actualizado incluye el grupo 1 constituida por enzimas con actividad cefalosporinasas, capaces de hidrolizar benzilpenicilina, no inhibidas por ácido clavulánico, pero sí inhibidas por aztreonam (ATM), casi siempre cromosómicos, aunque hay algunos que se integran al gen por plásmidos, (clase C); Grupo 2: actividad penicilinasas e inhibidas por ácido clavulánico, carbapenemasas, la mitad son de codificación plasmídica, (clase A y D); Grupo 3: incluye la mayoría de las betalactamasas que son inhibidas por EDTA pero no inhibidas por ácido clavulánico, compuesto por metaloenzimas incluyendo carbapenems, codificación generalmente cromosómica, algunas de tipo plasmídica y el grupo 4: son penicilinasas que no son inhibidas por ácido clavulánico, son poco estudiadas por lo que no se ha determinado su clase molecular, incluyen en este grupo la penicilinasas cromosómica de *Burkholderia cepacia*, y algunas de codificación plasmídica.

**Tabla de clasificación de betalactamasas:**

Grupo Bush/Jacoby 2009	Clase molecular	Substratos preferidos	Inhibidos por:		Principales características	Enzimas representativas
			AC	EDTA		
1	C	Cefalosporinas	No	No	Mejor hidrolisis de cefalosporinas que de benzilpenicilina	AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1
1e	C	Cefalosporinas	No	No	Hidrolisis incrementada hacia ceftazidim y oximino-betalactámicos.	GC1, CMY-37
2 <sup>a</sup>	A	Penicilinas	Si	No	Mejor hidrolisis de benzilpenicilina que de cefalosporinas	PC1

2b	A	Penicilinas, cefalosporinas	Si	No	Hidrolisis similar de bencilpenicilinas y de cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV1
2be	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámico	Si	No	Hidrolisis incrementada hacia ceftazidime y oximino-betalactámicos (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime)	TEM-3, SHV-2, CTX-M15, PER1, VEB-1
2br	A	Penicilinas	No	No	Resistencia a ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámico	No	No	Hidrolisis incrementada hacia oximinobetalactámicos combinados con resistencia a AC, sulbactam y tazobactam	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Si	No	Hidrolisis incrementada de la carbenicilina	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, cefepime	Si	No	Hidrolisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y cefpirome	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Vari able	No	Hidrolisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina	OXA-1, OXA10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Vari able	No	Hidrolisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina y oximinobetalactámicos	OXA-11, OXA15
2df	D	Carbapenems	Vari able	No	Hidrolisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina y carbapenems	OXA-23, OXA 48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Si	No	Hidrolisis de cefalosporinas, inhibido por ácido clavulánico pero no por	CepA

					aztreonam	
2f	A	Carbapenems	Variable	No	Hidrolisis incrementada de carbapenems, oximinobetalactámicos cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3 <sup>a</sup>	B (B1)	Carbapenems	No	Si	Hidrolisis de espectro extendido incluyendo carbapenems pero no monobactams	IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1
	B (B2)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ1
3b	B (B3)	Carbapenems	No	Si	Hidrolisis preferente de carbapenems	CphA, Sfh1

AC: ácido clavulánico. EDTA: ácido etilendiaminotetraacético. <sup>(24)</sup>

El número de betalactamasas actualmente descrito es sumamente elevado, incrementándose de manera continua. Dentro de las más de 890 betalactamasas que actualmente se han caracterizado, las familias más comunes dentro de las enterobacterias son: *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*OXA-1 y *bla*CARB. <sup>(22,24)</sup>

Estas enzimas confieren resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación, aztreonam y en un porcentaje no trivial de casos también a los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol. Este patrón de multirresistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico. <sup>(25)</sup>

Estas modificaciones de la cadena aminoacídica que surgen como respuesta a la presión ejercida por el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los

betalactámicos. El uso extensivo de antibióticos de espectro expandido es uno de los factores más importantes asociados con la alta resistencia a los antibióticos y alta prevalencia de BLEE. <sup>(26,27)</sup>

Uno de los mecanismos de resistencias con mayor trascendencia clínica son las BLEE, codificadas por plásmidos. Por lo general se presenta en bacilos Gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* y *Enterobacter spp*, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*. Entre las enterobacterias, *Escherichia coli* es el microorganismo más aislado en ITU. <sup>(5,28)</sup>

Sin embargo, existen factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones por cepas productoras de BLEE, difieren según los estudios. La enfermedad de base grave se asocia con mayor frecuencia, esto se podría explicar por el uso empírico de antibióticos de amplio espectro que se emplean más en pacientes gravemente enfermos y que favorecería la selección de cepas resistentes. Ortega et al, apunta como factores de riesgos para la adquisición nosocomial, el sondaje urinario y la terapia previa con betalactámicos. <sup>(3)</sup>

Los factores de riesgos cambian cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad, identifica como tales el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino. Se encuentran como factores de riesgos en el análisis multivariante: la adquisición relacionada con cuidados sanitarios extrahospitalarios, el sondaje urinario y el tratamiento antibiótico previo, particularmente con cefalosporinas y fluoroquinolonas, lo que supone un dato preocupante dado el gran papel de estos compuestos en el tratamiento de diversas infecciones en régimen ambulatorio. Otras asociaciones específicas de ITU por bacterias productoras de BLEE en los niños incluyen anomalías del tracto urinario, infección del tracto urinario previas, la profilaxis con antibiótico y la infección por especie *Klebsiella*. <sup>(23,25)</sup>

Los métodos de detección de BLEE pueden ser divididos en dos grupos: métodos fenotípicos los más utilizados por costo efectividad que usan técnicas no moleculares y detectan la habilidad de las BLEE para hidrolizar diferentes cefalosporinas, se realizan a través

de procesos automatizados o manuales y métodos genotípicos que usan técnicas moleculares para detectar genes responsables en la producción de BLEE y permiten detectar las enzimas responsables. <sup>(29)</sup>

La detección rápida de la resistencia a los antimicrobianos así como su caracterización es una prioridad en los laboratorios de microbiología clínica. La detección de las BLEE en el laboratorio no siempre es fácil, ya que depende de su expresión fenotípica, esto viene condicionado por la cantidad de enzima producida por la bacteria y de la presencia o no de otros mecanismos de resistencia. Se basa en la capacidad de estas enzimas de hidrolizar cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámico disminuyendo la sensibilidad de la bacteria. Un incremento de las concentraciones mínima inhibitoria o una disminución de los halos de inhibición cuando se realiza la técnicas de difusión de disco. Otras de las características es que no son inhibidas por el ácido clavulánico y que no presentan actividad hidrolítica frente a la cefoxitina, por lo que cepas aparecen en el antibiograma como sensible a este antimicrobiano. <sup>(29)</sup>

Se han desarrollado pruebas fenotípicas, pero la mayoría se basan en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico. Destaca la técnica de difusión de disco, la presencia de BLEE se sospecha no solo por la resistencia o disminución de los halos de inhibición de algunos o todos los sustratos sino del efecto sinérgicos producido por cefalosporina de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico. <sup>(29)</sup>

El clinical and laboratory y standards institute (CLSI) recomienda como prueba de tamizaje, buscar la disminución de la inhibición en aztreonam, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone que permita sospechar la presencia de BLEE y como métodos confirmatorio se emplea cefotaxime y ceftazidime con y sin ácido clavulánico, es ultimo inhibidor de BLEE. Por su parte, el método Jalier basado en la sinergia entre los antibióticos (aztreonam, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone), colocando alrededor de un disco de amoxicilina /ácido clavulánico (20/10µg), adicionalmente se ha determinado que el uso de cefalosporina de cuarta generación como cefepime facilita la detección de cepas BLEE con poca eficacia hidrolítica. Así mismo el método de Hodge, usado para determinación de mecanismo

enzimáticos de resistencia, ha sido adaptado para identificar la presencia de betalactamasas, dependiendo del sustrato que se utilicen, son útil para cualquier betalactamasas. El método tridimensional descrito Thomson es un bioensayo, basado en la determinación de mecanismos de resistencia presente en microorganismo capaces de hidrolizar un determinado antibiótico.<sup>(28)</sup>

Otra técnica basada es la utilización de discos combinados de cefalosporina y ácido clavulánico y su variante en la técnica de microdilución que permite conocer la concentración mínima inhibitorias de la cefalosporina sola o en compañía de inhibidor. La técnica de difusión de gradiente (Etest) con tiras combinadas de cefalosporina con y sin inhibidor, es también de utilidad, se usan cefepime/cefepime-clavulánico, cefotaxime/cefotaxime-clavulánico y especialmente cefepima/cefepima-clavulánico y por último, la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico.<sup>(3,26)</sup>

Todas estas técnicas requieren mínimo 48 horas desde que llega al laboratorio, tiempo necesario para aislamiento de la bacteria por cultivo y antibiograma. Buscando nuevos métodos para acortar el tiempo se han diseñado medios cromogénicos para aislamiento selectivo y la identificación de enterobacterias productoras de BLEE.<sup>(28)</sup>

Para identificar las BLEE específicas aisladas en cada cepa se han utilizado los siguientes métodos moleculares de detección: sondas de ADN específicas, PCR con primero de oligonucleótidos, oligotipificación, PCR seguida de análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la ligasa secuenciación de nucleótidos. Sin embargo, estas determinaciones no forman parte de la práctica clínica habitual en la mayoría de hospitales por carencia de medios.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico y tratamiento precoz de las ITU ha demostrado ser determinante en evitar la aparición de cicatrices renales, por lo tanto, es importante identificar en la historia clínica, examen físico, factores de riesgos y elementos clínicos que sugieren una anormalidad de la vía urinaria que favorezca la primoinfección y la recurrencia de ITU.<sup>(30)</sup>

El uroanálisis no puede sustituir el cultivo de orina para documentar la presencia de UTI, pero necesita ser utilizado en conjunción con el mismo. Debido a que los resultados del cultivo de orina no están disponibles durante al menos 24 horas, existe un considerable interés en las pruebas que pueden predecir los resultados del cultivo de orina, por lo que el análisis de parámetro del uroanálisis como son la prueba de nitrito es muy útil cuando el resultado es positivo, aunque no es un marcador sensible para los niños, especialmente los niños que vacían la vejiga con frecuencia, los resultados de pruebas de nitritos negativos tienen poco valor para descartar la ITU, con sensibilidad 53% y especificidad 98%, ya que no todos los patógenos urinarios reducen nitrato a nitrito. <sup>(31)</sup>

La esterasa leucocitaria tiene una sensibilidad del 83%, cuando se utiliza en el contexto de sospecha clínica de ITU, por otro lado especificidad de la esterasa de leucocitaria es de 78%, en general no es tan bueno como la sensibilidad. En consecuencia, la prueba de esterasa leucocitaria con resultado positivo debe interpretarse con precaución, ya que los resultados falsos positivos son comunes. Los método estándar de evaluación de piuria ha sido la centrifugación de la orina y el análisis microscópico con una sensibilidad de 73 % y especificidad 81 %, con un análisis de bacteriuria de 81% de sensibilidad y especificidad de 83%. EL análisis de orina por sí solo, no proporciona un diagnóstico definitivo. El análisis de orina con tiras reactivas, se utilizan comúnmente. La mayoría de las tiras reactivas de ensayo son para el nitrito, esterasas de leucocitos, proteínas, glucosa, y la sangre. Una prueba con tira reactiva que es positivo para esterasas de leucocitos y nitritos es altamente sensible para ITU. Una prueba negativa para esterasas de leucocitos y nitrito es altamente específica para descartar UTI. <sup>(31, 32)</sup>

La técnica usada para obtener la muestra de orina para el uroanálisis o cultivo influye en la tasa de contaminación y a su vez en la interpretación de los resultados, especialmente en la primera infancia. La recolección de la muestra en lactantes, por bolsa plástica recolectora unido a los genitales, es la técnica más utilizada en la práctica diaria, como resultado de la alta tasa de contaminación y la alta incidencia de resultados falsos positivos, la bolsa recolectora de orina para cultivo por sí sola no es suficientemente fiable para el diagnóstico de ITU. La punción suprapúbica es el método más sensible para la obtención de una muestra de orina no

contaminada, por otro lado sondaje vesical puede ser una alternativa a la punción suprapúbica, aunque las tasas de contaminación son más altas, los factores de riesgos para un índice alto de contaminación utilizando esta técnica son pacientes menores de 6 meses de edad, cateterización difícil, y los niños no circuncidados. En los niños de mayor edad con control de esfínter vesical, una muestra de orina de chorro medio tiene una buena tasa de precisión, es importante limpiar los genitales para reducir la tasa de contaminación, en este grupo de edad, tiene una sensibilidad de 75 a 100 % y una especificidad del 57 a 100 %. La muestra debe ser procesada sin demora, ser refrigerado para prevenir el crecimiento de organismos que puede ocurrir en la orina en temperatura ambiente. <sup>(31,32)</sup>

El diagnóstico definitivo de la infección del tracto urinario se hace sobre la base de los resultados cuantitativos del cultivo de orina, además de la evidencia de piuria o bacteriuria. Bacteriuria tiene una mayor sensibilidad que piuria sola, aunque si ambos son positivos, hay una alta probabilidad de UTI. Las muestras de orina deben procesarse de la forma más expeditiva. La interpretación de resultados se realiza en base al recuento de unidad formadora de colonias (UFC), considerando un umbral adecuado para bacteriuria significativa en los lactantes y niños, de acuerdo al SVI consenso de expertos en el manejo ambulatorio de infecciones urinarias pediátricas en Venezuela, acepta urocultivo positivo por punción suprapúbica el crecimiento de cualquier número de colonias de un solo tipo de germen; mayor de 50.000 UFC/ ml, por sonda vesical y mayor de 100.000 UFC/ml obtenida por micción espontánea, sin embargo, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recientemente estableció directrices que sugieren que el diagnóstico de ITU debe basarse en la presencia de piuria y al menos 50.000 CFU/ml. La reducción del umbral de 100.000UFC/ml a 50.000UFC/ml parecería incrementar la sensibilidad del cultivo a expensas de la disminución de especificidad. <sup>(31-33)</sup>

El diagnóstico por imágenes el objetivo es la búsqueda de anomalías del tracto urinario que puedan predisponer a nuevas ITU, presentar complicaciones y pacientes que son susceptibles a tratamiento médico o quirúrgico. El propósito de dichos estudios es tener la localización de la ITU, diagnóstico de reflujo vesicoureteral (RVU), otras malformaciones del tracto urinario y evaluación de secuelas: cicatriz renal (CR). <sup>(18)</sup>

Entre los tipos de estudios de imágenes se encuentra: ecografía renal con o sin doppler, cistografía: a) Uretrocistografía miccional, b) Cistografía isotópica directa, gammagrama renal tc99-dmSa (DSMA) y otros como resonancia magnética nuclear (RNM) y tomografía axial computarizada (TAC). El estudio se debe focalizar en los grupos de riesgos de daño renal: menores de 6 meses (mayor riesgo de malformaciones y obstrucción de la vía urinaria que niños mayores), ITU atípica (alto riesgo de defectos parenquimatosos renales significativos y anomalías estructurales significativas). La ITU recurrente se asocia a aumento progresivo del riesgo de daño renal. <sup>(34-36)</sup>

La ecografía renal se sugiere en pacientes con primera ITU y que no han tenido un ultrasonido en el segundo o tercer trimestre del periodo prenatal que incluya la evaluación del riñón y el sistema urinario. Se propone que la ecografía renal debe ser considerado en niños con bacteremia concurrente, menores de 3 meses de edad, cultivo de orina positivo para microorganismos atípicos (por ejemplo, *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*), falta de una respuesta clínica a las 48 horas de antibióticos en bacteria sensible, insuficiencia renal, masa abdominal, y alteración del flujo urinario. <sup>(37)</sup>

La cistouretrografía miccional (CUMS) se utiliza para detectar RVU se lleva a cabo en niños con pielonefritis recurrente, en varones con hidroureteronefrosis bilateral o engrosamiento de la pared de la vejiga en la ecografía y para excluir patología uretral. No se recomienda el DMSA en la fase aguda (0-4 semanas) de una infección urinaria. El DMSA en la fase de seguimiento (al menos 3 meses después de la infección del tracto urinario) puede llevarse a cabo si hay función renal reducida. <sup>(37)</sup>

Los objetivos del tratamiento de la ITU son eliminar la infección aguda, evitar complicaciones y reducir la probabilidad de daño renal. El inicio de tratamiento vía oral o parenteral es igualmente eficaz. La elección de antibiótico se debe basar en los patrones de sensibilidad antimicrobiana locales si se cuenta con la disponibilidad, y debe ajustar en función de la sensibilidad del uropatógeno. En ITU altas en lactantes mayores de 3 meses con buen estado general, sin aspecto tóxico y con posibilidad de ser evaluado en las 48 horas, pueden recibir terapia oral antibiótica desde el inicio; la terapia con antibiótico endovenosa y

la hospitalización es para aquellos pacientes con: edad menor a 3 meses, sepsis clínica, potencial bacteremia, inmunosupresión, vómitos o incapacidad de tolerar medicamento oral, falta de adecuado control ambulatorio y respuesta a terapia ambulatoria inadecuada. La duración del tratamiento parenteral sigue siendo controvertido. Las recomendaciones de la AAP, es que la terapia parenteral con antibióticos se debe continuar hasta que el niño es afebril, después de lo cual los antibióticos orales se deben dar por 7-14 días. <sup>(31,34)</sup>

En lactantes menores de 3 meses requieren tratamiento endovenoso como resultado de la mayor incidencia de sepsis urinaria y pielonefritis severa en este grupo etario, el tratamiento combinado de ampicilina (100-150 mg/kg/día) por la posibilidad de infección por enterococo y un aminoglucósido (por ejemplo, tobramicina o gentamicina) o una tercera generación se consigue un excelente resultado terapéutico. Una dosis única diaria de aminoglucósidos es segura y tan eficaz como dos veces diariamente. <sup>(18,32)</sup>

Las opciones habituales para el tratamiento oral de ITU incluyen cefalosporina, amoxicilina más ácido clavulánico o trimetoprim/sulfametoxazol. Es esencial para conocer los patrones locales de susceptibilidad de bacterias a antibióticos, en particular trimetoprim/sulfametoxazol y cefalexina, porque existe una importante variabilidad geográfica que necesita tener en cuenta durante la selección del antimicrobiano en base a los resultados de la sensibilidad. Algunos antibióticos que son excretados en la orina, pero no logran concentraciones terapéutica en el torrente sanguíneo, tales como nitrofurantoína, no podrán utilizarse para el tratamiento de los lactantes febriles con ITU. <sup>(31)</sup>

Para el tratamiento de la ITU febril, en niños mayor de 3 meses, sin criterios de hospitalización incluyen cefalosporinas de tercera generación (cefixima, 8 mg/kg/día) y como alternativa, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de segunda generación (siempre y cuando su sensibilidad sea mayor de 80-90% para *E. coli*). Para tratamiento parenteral recomienda cefalosporinas de tercera (cefotaxima 150 mg/kg/día, ceftriaxona 75 mg/kg/día) y alternativamente un aminoglucósido (gentamicina 5-7,5 mg/kg/día, tobramicina 5 mg/kg/día). Para circunstancias más especiales quedarían en reserva ceftazidima, amikacina, carbapenémicos y quinolonas. <sup>(32,36)</sup>

Las opciones terapéuticas en las infecciones por microorganismos gram negativos productores de BLEE son limitados, ya que se presentan resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación excepto cefamicinas, penicilina de amplio espectro y aztreonam, además con frecuencia plásmidos que codifican esta resistencia cruzada. Sin embargo, se plantea diferentes antibióticos pueden ser utilizados como los aminoglucósidos tienen actividad variable frente a bacterias productoras de BLEE, pero en caso de *Escherichia coli* se ha visto que la tasa de resistencia es de 2 a 3 veces mayor que las productoras no BLEE. Por otro lado la amikacina muestra menos tasas de resistencia, pero los datos sugieren que depende de que la concentración mínima inhibitoria de las cepas sea baja. <sup>(3)</sup>

El uso de fluoroquinolonas tiene un gran valor en el tratamiento de ITU, por las concentraciones que alcanza en orina, sin embargo estudios muestra que el uso de fluoroquinolonas se relaciona con la resistencia a BLEE, encontrándose entre los factores de riesgos para la resistencia a las mismas su uso previo, uso de aminoglucósidos e ingreso a cuidados intenso por lo que su uso queda limitado a casos sensibles. <sup>(3)</sup>

Los carbapenems por su parte cuentan con moléculas altamente estables a la hidrólisis por betalactamasas y son capaces de mantener actividad bactericida durante 24 horas frente a altos inóculos de cepas productoras de BLEE en ensayos in vitro. Numeros estudios avalan la efectividad y la buena tolerancia de los carbapenémicos en la población pediátrica para el tratamiento de infecciones graves. Su amplio espectro de actividad y características farmacocinéticas hacen que sean los antimicrobianos de elección en el tratamiento empírico de las infecciones en que se sospecha la implicación de microorganismos productores de BLEE o de betalactamasas de tipo AmpC inducible y los pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro por la posibilidad de haber seleccionado cepas multiresistente. Los carbapenems siguen siendo el estándar de oro de tratamiento para las infecciones por bacterias productoras de BLEE en niños. <sup>(3,23)</sup>

La piperacilina es el segundo antibiótico con mayor actividad después de los carbapenems, sin embargo en el estudio SENTRY, el 80 % de las *Enterobacter spp*, resistente a ceftazidime eran resistentes a piperacilina/tazobactam. Su sensibilidad al efecto inoculo, es

menor que la de las cefalosporina de tercera y cuarta generación, es mayor que en el caso de los carbapenems. Por lo que no se dispone de datos que permitan la recomendación clara sobre el uso de este antibiótico. <sup>(3)</sup>

Otras opciones terapéuticas corresponde a colistina es activa contra microorganismos productores de BLEE, no obstante existen pocos estudios publicados con respecto a su uso en infecciones por *E. coli*, se considera en caso de resistencia a los carbapenems. La utilización de antimicrobianos antiguos como polimixinas (colistina y polimixina B) suelen reservarse para bacterias multidrogoresistentes o panresistentes. <sup>(22,25)</sup>

Por otro lado, *Casellas* plantea que las infecciones debidas a bacterias productoras de BLEE pueden tratarse con carbapenems, fosfomicina o tigeciclina y, eventualmente, con colistina. Aunque estas bacterias tengan sensibilidad aparente a cefoxitina, no debe emplearse este antibiótico, ya que selecciona rápidamente mutantes deficientes en porinas. No se debe utilizar ninguna cefalosporina, monobactámico, ni penicilina con inhibidores de las betalactamasas aunque se informe sensibilidad, debido a la selección de aislados con CIM elevadas por el efecto inóculo. Similarmente y debido a la coexpresión de resistencia, particularmente por los megaplásmidos que codifican CTX-M que con llevan resistencia a aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas clásicas o trimetoprima/ sulfametoxazol, debe evitarse el uso de estos antibióticos. <sup>(8)</sup>

El hecho de que la profilaxis antimicrobiana previene o reduce el número de ITU es una idea bastante generalizada. En el sentido opuesto, la profilaxis antimicrobiana puede exponer al niño a reacciones adversas del medicamento, y a la selección de cepas bacterianas más resistentes. En la actualidad las indicaciones de profilaxis antibiótica para prevenir ITU han disminuido significativamente. Sin embargo se utiliza en las siguientes situaciones: diagnóstico antenatal de anomalía vía urinaria mientras completa estudio, menor de 2 años con ITU febril hasta completar estudio de imágenes, RVU grado III, IV y V hasta resolución quirúrgica, aunque la eficacia de los profilaxis antimicrobianos para la prevención de la ITU no se ha demostrado, el concepto tiene biológica plausibilidad. La eficacia de la profilaxis antimicrobiana son la adhesión a un régimen diario y por otro lado los efectos adversos

asociados con los diferentes antibióticos y la potencial de aparición de la resistencia antimicrobiana son efectos negativos. Un antiséptico urinario, en lugar de un antibiótico, sería especialmente deseable, ya que podría ser tomada indefinidamente sin preocupación de que las bacterias se desarrollen resistencia. <sup>(31,34)</sup>

El trimetoprim - sulfometoxazol (TMP/SMX) y la nitrofurantoína son los antibióticos de primera elección, excepto en neonatos y lactantes menores de 8 semanas, en quienes es preferible usar amoxicilina. Las cefalosporinas orales (de primera, segunda o tercera generación) y la amoxicilina /ácido clavulánico favorecen la aparición de resistencias en mayor grado que los antibióticos citados y por ello han de reservarse para situaciones excepcionales. Aunque la nitrofurantoína se ha mostrado ser más efectiva, los efectos secundarios (intolerancia gástrica, anemia hemolítica en menores de 3 meses) dificultan su utilización. Otros métodos ensayados, como el zumo de arándanos y los probióticos (*lactobacillus*) no han evidenciado efectos beneficiosos. <sup>(30,32,38)</sup>

## **Objetivo general**

Evaluar las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes egresados del Servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo 2005-2015.

## **Objetivo específicos**

1. Determinar la incidencia de infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE.
2. Caracterizar según el sexo y grupo etario los pacientes con infección por microorganismo productores de BLEE.
3. Identificar los factores de riesgos para la infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE.
4. Detallar la antibioticoterapia utilizada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE.
5. Comparar la presencia de los diferentes factores de riesgo identificados en las infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE y no BLEE.

## **Aspectos éticos**

Con el fin de cumplir con los requisitos éticos y legales, relacionados con todo trabajo de investigación, se solicitara la autorización al jefe del Departamento de Pediatría Médica y del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas para realizar este trabajo manteniendo en confidencialidad los datos personales contenidos en la historia médica de los pacientes, con el fin de recolectar antecedentes de importancia que permitan establecer los factores del riesgos para infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

## **METODOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo; transversal, en donde se evaluó las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes egresados del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo 2005-2015.

### **Población**

La población está constituida por los pacientes egresados del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo 2005-2015.

### **Muestra**

La muestra está constituida por pacientes egresados con diagnóstico de infección de urinario con los siguientes criterios:

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes pediátricos mayores de 1 mes y menores de 11 años y 11 meses, de cualquier género.
- Egresados con diagnóstico de infección del tracto urinario con urocultivo positivo del Servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo de estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes egresados con diagnóstico de infección del tracto urinario, sin urocultivo.
- Pacientes egresados con diagnóstico de infección del tracto urinario, con urocultivo sin crecimiento bacteriano.
- Pacientes recién nacidos.

## **Procedimiento**

Luego de obtenido los permisos administrativos por parte del comité académico del servicio de Pediatría Médica, Comité de Bioética y departamento de historias médicas del Hospital Universitario de Caracas, se procedió a revisión de historias clínicas, utilizando el instrumento de recolección de datos, dicha información correspondió a las siguientes características: sexo, edad, antecedentes previos de intervención quirúrgica, hospitalización reciente, uso previo de antimicrobianos los 3 meses previos al ingreso, infección del trato urinario previa, malformaciones del tracto urinario, profilaxis con antibiótico, resultado de urocultivo, antibioticoterapia recibida, duración de antibioticoterapia. Se realizó el análisis estadístico de las variables.

## **Fuente de recolección de la información**

Para obtener los datos se utilizó como fuente de información secundaria la revisión de las historias médicas de los pacientes egresados con diagnóstico de infección del tracto urinario que cumplieran con los criterios de inclusión.

## **Instrumento de recolección de la información**

Se elaboró un formato de recolección de datos, que incluye las variables necesarias del estudio.

## **Procesamiento estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de tendencia central, con cálculo de media, desviación estandar y análisis de chi cuadrado para el cálculo de significancia estadística con valor de  $p: 0,05$ , así como también análisis multivariado mediante el uso de regresión logística para el análisis de las variables estudiadas.

## **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **Recursos Humanos**

- 2 Investigadores.

### **Recursos Materiales**

- Computadoras, papelería y material de oficina.
- Servicio de Historias médicas.
- Programa Microsoft Office: Word, Excel.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 598 historias médicas de pacientes egresados con diagnóstico de infección de tracto urinario, lo que representó una incidencia para infección del urinario de 3,1% del total de ingreso del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo de enero 2005 a diciembre de 2015, 291 pacientes cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Se estableció que el mayor número de ingreso por ITU correspondieron al año 2009, con un 17,2% (n=50), representando la ITU por BLEE un 20,2% (n=18), seguido del año 2012 con un 12,4% (n=36), correspondiendo las infecciones por BLEE 7,9% (n=7). En general las bacterias productoras de betalactamasas representaron un 30,6% (n=89) del total de pacientes incluidos en el estudio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere al sexo, siendo el masculino 50,6% (n=45) para ITU por BLEE y 50,6% (n=91), ITU no BLEE y femenino correspondió al 49,4% (n=44) para ITU BLEE y 49,4% (n=89) no BLEE (p: 0,999). El grupo etario mayormente afectado fue el lactante menor en un 50,9% (n=148), correspondiendo en un 40,5% (n=39), para BLEE y 56,1% (n=101) no BLEE, seguido por preescolar en un 21%, (n=61), lactante mayor 14,8% (n=43) y escolar 13,4% (n=39), siendo esta diferencia estadística significativa (p: 0,008).

En relación a la clínica, el 69,8 % (n=155) correspondió a ITU baja, concerniendo 44,1% (n=26) a BLEE y 30,2% (n=67) ITU alta, con un 55,9% (n=33) a bacterias productoras de BLEE (p: 0,011).

La *Escherichia coli* fue la bacteria mayormente aislada con un 65,3% (n=190), el principal agente causal para infección urinaria BLEE (68,5%, n=61) y no BLEE (71,7%, n=129), las otras bacterias productoras de BLEE fueron *Klebsiella pneumoniae* 18% (n=16), *Proteus mirabilis* 6,7% (n=6) y *Pseudomona aeruginosa* con un 2,2% (n=2).

El 35,4% (n=64) del total de las bacterias aisladas presentaron resistencia a quinolonas, siendo mayor en las bacterias productoras de BLEE 81,5% (n=53), al compararlo con las no BLEE en el cual se observó esta resistencia en un 8% (n=9) (p: 0,0001).

Al evaluar la resistencia a los aminoglucósidos se evidenció que el 18% (n=44) del total de la muestra evaluada presentaba resistencia, siendo mayor en las bacterias productoras de BLEE con un 45,1% (n=37) versus no BLEE con 3,8% (n=6) (p: 0,001).

La resistencia a carbapenem fue muy baja en el total de la muestra siendo solo de 0,5% (n=1), lo cual no presentó significancia estadística entre bacterias productoras de BLEE y no BLEE (p: 0,80).

Al evaluar los factores de riesgos para infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE, se observó que el uso de antibiótico profiláctico fue utilizado en el 30,3% (n=27), (p: 0,004), antibioticoterapia previa 50,6% (n=45), (p: 0,143), cirugía previa 19,1%, (n=17) (p:0,005), ITU previa 60,7% (n=54), (p: 0,001), hospitalización previa 49,4% (n=44), (p: 0,001), uso sonda vesical 4,5% (n=4), (p: 0,112), vejiga neurogénica 30,3% (n=27), (p: 0,005), reflujo vesicoureteral 4,5% (n=4), (p: 0,637), hidronefrosis 21,4% (n=19), (p: 0,019) e infección del tracto urinario BLEE previa 39,6% (n=21), (p: 0,052), comparando los mismos con infecciones urinarias por bacterias no productoras de betalactamasas, se evidenció que el uso de antibiótico profiláctico fue de un 15% (n=27), antibioticoterapia previa 26,1% (n=47), cirugía previa 7,2% (n=13), ITU previa 32,8% (n=59), hospitalización previa 26,1% (n=47), sonda vesical 1,1% (n=2), vejiga neurogénica 10% (n=18), reflujo vesicoureteral 3,3% (n=6), hidronefrosis 10,0% (n=19) e ITU por BLEE previa 22,6% (n=13).

En el análisis multivariado de los factores de riesgos de las infecciones urinaria por bacterias productoras de betalactamasas, se encontró que tener vejiga neurogénica aumenta posibilidad en 3,55 veces de infecciones por BLEE (IC 95% 1,43-8,81). Al evaluar el uso de antibioticoterapia previa, no se evidenció que aumente o disminuya la posibilidad de ITU por BLEE, sin embargo, al analizar en específico el uso de cefalosporina de tercera generación previo al episodio de ITU, denota que aumenta en un 3,3 la posibilidad de infección del tracto

urinario por BLEE (IC 95% 1,77-6,15). También se encontró que tener una infección urinaria baja reduce la riesgo de tener una infección por bacterias BLEE en 0,44 veces (IC 95% 0,23-0,84).

Con respecto a la terapéutica inicial, la constituyó las cefalosporina de tercera generación en un 39,18% (n=114) y las mismas en combinación con ampicilina 23,37% (n=68), seguido carbapenem 18,9% (n=55) y cefalosporina de cuarta generación 4,12% (n=12), siendo el carbapenem el más utilizado para ITU por BLEE en un 50,6% (n=45) seguido de cefalosporina de tercera generación en un 32,6% (n=29).

La duración del tratamiento en la mayoría de los casos fue de 11 a 14 días con un 49,8% (n=145), seguido y menor de siete días en un 29,2% (n=26), no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre infección ocasionada por bacterias BLEE y no BLEE (p: 0,07).

## DISCUSION

Se desconoce la verdadera incidencia e impacto de las infecciones del tracto urinario en la infancia, debido a que muchos de los casos cursan de manera subclínica u oligosintomática. Reportes internacionales establecen que la incidencia en niños está entre 5% y 11%, con una prevalencia de 14 x 1000 habitantes, sin discriminar grupos etarios. <sup>(1)</sup>

Se estableció en la investigación realizada en el Hospital Universitario de Caracas que la incidencia para infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas fue elevada, en los 10 años de estudio, al compararla con otras investigaciones, lo que puede evidenciarse en la investigación Noam Dayan et al, en su estudio de infecciones del tracto urinario por bacteria productoras de betalactamasas de espectro extendido y no productora: estudio comparativo, realizado en el hospital del Norte de Israel, en pediátricos con infección del tracto urinario por BLEE donde fue evidente en cada año del estudio en el periodo 2008 a 2011, una incidencia de 1,2% -5,8% con una tendencia significativa para el aumento de la mismas. <sup>(39)</sup>

En lo que se refiere al sexo no se observó diferencia significativa para ITU por BLEE, el grupo etario más afectado fue lactante menor, seguido por preescolar, lactante mayor y escolar. Lo cual corresponde con la investigación de Hoyos Alvaró et al, en su estudio de corte transversal, realizado en la Clínica Universitaria Bolivariana, en el servicio de pediatría, en periodo de febrero de 2009 a 2011, en donde establece que el grupo etario más afectado correspondió al lactante menor, sin embargo, en su estudio el sexo femenino prevaleció. <sup>(12)</sup>

Al analizar la clínica de las infecciones del tracto urinario, se determinó que ITU baja fueron las más frecuentes. El germen principalmente aislado lo constituyó *Escherichia coli* en infección urinaria BLEE, seguido de *Klebsiella pneumonie*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomona aeruginosa*. Lo que concuerda con el trabajo realizado por Sachita Shettigar et al, en su investigación prospectivo en el departamento de pediatría de Hospital Universitario de Atención Terciaria, con 184 pacientes, entre 3 a 14 años, donde el principal germen

correspondió a *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*. En contra posición a la investigación realizada por Biedenbach Douglas et al, en 5 países como Rusia, Méjico, Venezuela, Argentina y Philippines, en los Laboratorios de Microbiología, donde determinó la actividad in vitro en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, se evidenció que *K. pneumoniae* productora de betalactamasas espectro extendido fue el germen predominantemente aislados, ocupando un segundo lugar *E. coli*.<sup>(40, 41)</sup>

Se identificaron factores de riesgos para infección del tracto urinario por BLEE, como uso de antibioticoterapia previa, infección del tracto urinario previa, hospitalización previa, sonda vesical, cirugía previa, los cuales mostraron mayor frecuencia que en la infección del tracto urinario no BLEE, sin embargo, no se evidenció en el análisis multivariado, que aumenten o disminuyan el riesgo de tener infección por bacterias productoras de BLEE. Por otro lado, se estableció que los pacientes con vejiga neurogénica y los que recibieron antibioticoterapia previa con cefalosporina de tercera generación presenta un aumento de la posibilidad de infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE. Lo cual coinciden con Nai Chia et al, en su estudio retrospectivo, realizado en el Laboratorio Clínico de Microbiología del Hospital de niños de Chang Gung, en 5 años, de casos controles, con 312 pacientes con urocultivos positivos para *E. coli* BLEE y no BLEE, donde evaluaron factores de riesgo que mostraron significativamente más frecuencia fueron: hospitalización en el último mes, uso de sonda vesical, uso de antibioticoterapia previa, cefalosporina de tercera generación previa, y vejiga neurogénica, no estableciendo análisis multivariado de variables. Al igual que la investigación de Degnan Lisa et al, de tipo retrospectivo, de casos control, en el Hospital Johns Hopkins del 2002 al 2008, donde identificó en paciente con infección del tracto urinario por BLEE factores de riesgos como el uso de antibioticoterapia en los últimos 30 días, presencia de reflujo vesicoureteral, hospitalización previa, no encontrando una diferencia significativa, ni realizando análisis multivariado.<sup>(42,43)</sup>

Por otro lado en el estudio de Myrto Flokas, et al, de la prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de BLEE en infecciones del tracto urinario en pacientes pediátricos, en su revisión sistémica y metanálisis, en el período de 1996 a 2014, en el cual se evaluó los factores de riesgos para infecciones por BLEE, encontró que los pacientes con

reflujo vesicoureteral tenían un mayor riesgo de desarrollar una ITU por BLEE. Además, mostró que los niños con ITU que recibieron antibióticos en los 30 días previos tienen más posibilidad de presentar infección por BLEE. <sup>(45)</sup>

Noam Dayan et al, en su estudio de infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y no productora: estudio comparativo, se encontró que la profilaxis antimicrobiana y la hospitalización reciente, eran factores de riesgo independientes para ITU por betalactamasas de espectro extendido. <sup>(39)</sup>

Al considerar resistencia bacteriana presentes en las bacterias productoras de BLEE en los urocultivos de nuestro estudio, se estableció que las mayores resistencias fueron reportadas para las quinolonas en bacterias productoras de BLEE, seguido por aminoglucósidos y muy bajo porcentaje para los carbapenems, por lo que bacterias productoras de BLEE mostraron una elevada sensibilidad a los mismos. Lo que denota que la mayoría de las regiones disponen de datos de vigilancia específicos de cada país, con las variaciones de las diferentes investigaciones, es por ello que Biedenbach Douglas et al, en su publicación de la actividad in vitro en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en el periodo 2012 y 2013 en Argentina, Méjico, Venezuela, Rusia y Philipines, en 331 pacientes pediátricos, mostraron en Venezuela bajas resistencia a la ciprofloxacina, exhibiendo sensibilidad elevada. <sup>(41)</sup>

La terapéutica de primera línea en infección del tracto urinario por BLEE en nuestro estudio la constituyeron los carbapenems, seguido de cefalosporina de tercera generación. Lo que difiere del estudio de Lee Bongjin et al, realizado en el Hospital Universitario Nacional de Seúl de niños, de tipo retrospectivo, en pacientes con infección del tracto urinario por BLEE, en donde se evaluó la terapéutica y tiempo de desaparición de la infección, con uso de carbapenem y no carbapenem, siendo la terapia más utilizadas cefalosporina de 3era generación, piperacilina tazobactam y amikacina, obteniendo tasa de resolución de 100% para ambos grupos, lo que examinaron la sensibilidad in vitro del grupo no carbapenem, los cuales mostraron sensibilidad elevada y concluyeron que no existe diferencia significativa en el resultado de tratamiento entre carbapenem y no carbapenem, ni tiempo de resolución de la infección. <sup>(13)</sup>

## **Conclusiones**

La incidencia de las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido varía mucho de una institución a otra, determinándose que se presentó una elevada incidencia en el servicio de Pediatría Medica y Pediatría Medica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas al compararlo con otros estudios.

Se determinó que el grupo etario más afectado por infección del tracto urinario por betalactamasas de espectro extendido correspondió al lactante menor, no se comprobó predominancia de sexo.

Se identificaron los factores de riesgos de infección urinaria por bacterias productoras de betalactamasas, y se estableció que pacientes con vejiga neurogénica y aquellos que han recibido antibiototerapia previa con cefalosporina de tercera generación previo al episodio de infección del tracto urinario tiene mayor posibilidad de presenta infección por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Se estableció altas resistencia a quinolonas en los pacientes con infecciones del tracto urinario por BLEE, siendo el tratamiento antibiótico para las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas los carbapenems.

## **Recomendaciones**

En el área de salud, hospitales, laboratorio y centro de atención primaria, realicen investigaciones que permitan definir la epidemiología de las cepas uropatógenas y así poder actualizar oportunamente medidas de prevención concretas.

Se requiere un estudio en profundidad de los patrones epidemiológicos en las ITU por BLEE para prevenir la diseminación de la resistencia por BLEE y así mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Derivar al especialista aquellos pacientes que presenta anomalías estructurales del tracto urinario como vejiga neurogénica para el manejo adecuado que disminuya el riesgos de ITU por BLEE.

Educar al personal sanitario de todos los niveles, en cuanto a la necesidad de racionalizar el uso de cefalosporina, especialmente de tercera generación y quinolonas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al Hospital Universitario de Caracas, Cátedra del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Medica Infecciosa y al servicio de historia médicas y un agradecimiento especial a nuestra tutora de tesis por su dedicación en la realización del trabajo.

## REFERENCIAS

1. Moriyón J, Petit N, Coronel V, Ariza M, Arias A, Orta N. Infección urinaria en pediatría. Definición, epidemiología, patogenia, diagnóstico. Arch Venez Pueric Pediatr 2011; 74(1):23-28.
2. Calderón E, Casanova G, Galindo A, Gutiérrez P, Landa S, Moreno S, et al. Diagnosis and treatment of urinary tract infections: a multidisciplinary approach for uncomplicated cases. Bol Med Hosp Infant Mex 2013; 70(1):3-10.
3. García A, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011; 24 (2):57-66.
4. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: situación en América Latina y en el Perú. Acta Med Per 2012; 29(3):163-169.
5. Tejada P, Huarcaya J, Melgarejo G, Gonzales L, Cahuana J, Pari R, et al. Characterization of ESBL-producing bacteria infections on a national referral hospital. An Fac Med 2015; 76(2):161-166.
6. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela Anuario de Mortalidad 2012. Venezuela: caracas; 2014. [citado: 20 de febrero 2016]. Disponible: [www.mpps.gob.ve](http://www.mpps.gob.ve).
7. Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Patrón de resistencia de *E. coli* aislada en tracto urinario en pacientes pediátricos en 2013. Venezuela; Caracas. [citado: 20 de marzo de 2016]. Disponible: <http://provenra.cloudapp.net/graficos-reportes>.
8. Casellas, J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública 2011; 30(6):519-528.
9. Alcántar M, Alpuche C, Varona H, Gayosso C, Jarillo M, Frías M, et al. Risk factors for extended-spectrum betalactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital. Salud Publica Mex 2015; 57(5):412-418.

10. García V, Bado I, Mota M, Robino L, Cordeiro N, Varela A, et al. Resistencia transferible a quinolonas en enterobacterias productoras de BLEE en un hospital pediátrico del Uruguay. *La gaceta de infectología y microbiología clínica latinoamericana* 2012; 2(1): 29-37.
11. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papartzikos J, Rivero N, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gram negativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Rev Chil Infectol* 2015; 32 (6): 639-648.
12. Hoyos A, Ortiz S, Aguirre J. Urinary tract infection acquired in the community in pediatric patients: clinical picture, risk factors, etiology, antibiotic resistance, and response to empirical therapy. *Association Colombia Infection* 2012; 16(2): 94-103.
13. Lee B, Young S, Mi Kang H, Ri Yang N, Gyung H, Soo I. Outcome of antimicrobial therapy of pediatric urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Infect Chemother* 2013; 45 (4):415-421.
14. Logan L, Braykov N, Weinstein R, Laxminarayan R. Extended spectrum betalactamase producing and third generation cephalosporin resistant *Enterobacteriaceae* in children: trends in the United States, 1999–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3 (4):320-328.
15. Paschke A, Zaoutis T, Conway P, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure associated with drus resistant urinary tract infection in children. *Pediatrics* 2010; 125(4):664-672.
16. Montesinos E, Moraga F, Soler P, Oliveras M, Larrosa M, Martínez X, et al. Uso de antibióticos carbapenémicos en enfermos pediátricos hospitalizados. Adecuación de su prescripción a un protocolo terapéutico. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2014; 32(10): 647–653.
17. Areses R, Catillo J, Esquibano J, Fraga G, García A, García S, et al. Guía práctica clínica sobre infección del tracto urinario en la población pediátrica. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud 2011.
18. Salas P, Barrera P, González C, Zambrano P, Salgado I, Quiroz L, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (3): 269-278.

19. González JD, Rodríguez, LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc Diagn ter Pediatr* 2014; (1): 91-108.
20. Gonzalo de Liria R, Méndez M, Azuara M. Infección urinaria. *Asociación Española de Pediatría* 2008: 125-134.
21. Cavagnaro, F. Infección urinaria en pediatría: controversias. *Rev Chil Infectol* 2012; 29 (4): 427-433.
22. García C, Astocondor L, Banda C, Extended-spectrum betalactamase producing *Enterobacteriaceae*: The current situation in Latin America and Peru. *Acta Med Per* 2012; 29(3):163-169.
23. Lukac P, Bonomo R, Logan L. Extended spectrum lactamase producing *Enterobacteriaceae* in children: Old Foe, Emerging threat. *Clin Infect Dis* 2015; 60(9):1389-1397.
24. Mosquito S, Ruiz J, Bauer JL, Ochoa T. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011;28 (4):648-56.
25. Rezai M, Salehifar E, Rafiei A, Langae T, Rafati M, Shafahi K, et al. Characterization of multidrug resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among uropathogens of pediatrics in North of Iran. *Bio Med Research International* 2015: 1-7. [citado: 16 de enero 2016] Disponible: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/309478/>.
26. Espino M, Álvarez E, Zayas A, Contreras R. Detección de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido por el sistema DIRAMIC: comparación con los métodos doble difusión con discos y E test. *Rev Chil Infect* 2010; 27(6):544-550.
27. Lascurain A, Báez D, Martínez M, Troche A. Consenso de infección urinaria. Pautas de diagnóstico y tratamiento. *Pediatr. Asunción* 2011; 38(1):68-72.
28. Esparza G, Mota G, Robledo C, Villegas M. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio* 2015; 19(4):150-60.

29. Lezameta L, Gonzales E, Tamariz J, Comparación de 4 métodos fenotípicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2010; 27(3):345-351.
30. González A, Pérez H, Franco J, Jaimes M. SVI Consenso de expertos: manejo ambulatorio de infecciones urinarias pediátricas en Venezuela 2009.
31. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011;128 (3):595-610.
32. Stein R, Dogan H, Hoebeke P, Koc R, Nijman R, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology* 2015; 67:546-558.
33. SVI Consenso de expertos: Manejo ambulatorio de infecciones urinarias pediátricas en Venezuela. Venezuela: Caracas; 2009. [citado el 28 de marzo 2016]. <http://www.svinfectologia.org/index.php/publicaciones/consensos/28-generales.html?start=10>.
34. Rocánles MP, Caudevilla, Sancho E, Gómez V, Pérez R, Campos C. Recogida de orina en el lactante febril para el diagnóstico de la infección urinaria en urgencias. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2015 jul-sep; 17 (67).
35. Salas P, Barrera P, González C, Zambrano P, Salgado I, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (3): 269-278.
36. García, C. Infecciones urinarias. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2013 jun; 15 (23).
37. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology* 2015; 20:55-60.
38. Alconcher L, Ayub J, Cobenas C, Coccia P, Santiago A, Salim R. Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. *Arch Argent Pediatr* 2015 dic; 113 (6): 579-581.

39. Noam D, Dabbah Husein, Weissman I, Aga I, Even, L, Gilkman D. Urinary Tract Infections caused by community –acquired extended- spectrum Betalactamase producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatrics*. 2013; 163(5):1417-21.
40. Shettigar S, Chandrashekar G, Roche R, Nayak N, Anitha K, Soans S. Bacteriological profile, antibiotic sensitivity pattern, and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in the isolates of urinary tract infection from children. *Indian J Child Health* 2016; 3 (1): 27-31.
41. Biedenbach D, Badal R, Huang M, Motyl M, Singhal P, Kozlov R, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther* 2016; 5:139–153.
42. Nai-Chia F, Hsin-Hang C, Chyi-Liang C, Liang-Shiou O, Tzou-Yien L, Ming-Han T. Rise of community onset urinary tract infection caused by extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* in children. *Journal of microbiology, Immunology and infection* 2014; 47:399-405.
43. Degnan L, Milstone A, Diene M, Lee C. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Bacteria From Urine Isolates in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20 (5): 373-377.
44. Flokas M, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Paediatric Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect*. 2016 Jul; (16):30178-5.

**ANEXO.**

**Hoja de recolección de datos:**

1. Nombres y apellidos: \_\_\_\_\_
2. Numero de historia: \_\_\_\_\_
3. Edad:

29 días a 1 años	1 a 2 años	2 a 6 años	7 a 11 años

4. Edad Decimal: \_\_\_\_\_
5. Sexo: M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_
6. Diagnóstico:

Infección del tracto urinario: Baja \_\_\_\_\_ Alta \_\_\_\_\_

Infección del tracto Urinario BLEE: Baja \_\_\_\_\_ Alta \_\_\_\_\_

7. Patología del tracto urinario:
  - Vejiga neurogénica \_\_\_\_\_
  - Reflujo vesicouterteral grado I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_ IV \_\_\_\_\_ V \_\_\_\_\_
  - Malformación de genitales externos \_\_\_\_\_
  - Fimosis \_\_\_\_\_
  - Otras \_\_\_\_\_

8. Infección del tracto urinario previa: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
BLEE: sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

9. Profilaxis con antibiótico: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Amoxicilina \_\_\_\_\_  
TMP/SMX \_\_\_\_\_  
Cefalosporina 1era generación \_\_\_\_\_  
Nitrofurantoina \_\_\_\_\_  
Otros \_\_\_\_\_

10. Hospitalización previa: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
11. Antibioticoterapia previa: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_
12. Portador de sonda vesical: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
13. Cirugía previa: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_
14. Urocultivo y antibiograma: positivo \_\_\_\_\_ Negativo \_\_\_\_\_

15. Germen aislado:

GERMEN	BLEE	No BLEE
<i>Eschericha coli</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Proteus Mirabilis</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>		
Otros		

16. Antibiograma:

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	RESISTENTE
Aminoglucósidos		
Cefalosporina 1era		
Cefalosporina 2da		
Cefalosporina 3era		
Cefalosporina 4ta		
Carbapenem		
Fluoroquinolonas		
Colistin		

17. Antibiótico de ingreso:

Aminoglucósidos \_\_\_\_\_  
 Cefalosporina 1er \_\_\_\_\_ 2da \_\_\_\_\_ 3era \_\_\_\_\_ 4ta \_\_\_\_\_  
 Carbapenem \_\_\_\_\_  
 Fluoroquinolonas \_\_\_\_\_  
 Colistin \_\_\_\_\_

18. Duración de esquema inicial:

Menor a 7 días \_\_\_\_  
 7 a 10 días \_\_\_\_  
 11 a 14 días \_\_\_\_  
 15 a 21 días \_\_\_\_  
 Mayor a 21 días \_\_\_\_

19. Rotación de antibiótico:

Antibiótico recibido	Si	No
Ampliar cobertura		
Descalación		
Deterioro clínico		
Reacción alérgica		
Según cultivo		
Otras		

20. Segundo esquema de antibiótico:

Aminoglucósidos \_\_\_\_\_  
 Cefalosporina 1er \_\_\_\_\_ 2da \_\_\_\_\_ 3era \_\_\_\_\_ 4ta \_\_\_\_\_  
 Carbapenem \_\_\_\_\_  
 Fluoroquinolonas \_\_\_\_\_  
 Colistin \_\_\_\_\_

**Tabla 1. Infección del tracto urinario. Distribución según sexo, grupo etario y año de ingreso del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

	General		BLEE		No BLEE		P
	N	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Femenino	144	49,5%	44	49,4%	89	49,4%	0,999
Masculino	147	50,5%	45	50,6%	91	50,6%	
<b>Grupo Etario</b>							
Lactante menor	148	50,9%	36	40,5%	101	56,1%	0,008
Lactante mayor	43	14,8%	13	14,6%	27	15,0%	
Preescolar	61	21,0%	24	27,0%	30	16,7%	
Escolar	39	13,4%	16	18,0%	22	12,2%	

Fuente: Registro de historias médicas (cálculo propio).

**Tabla 2. Infección del tracto urinario. Distribución por año de ingreso del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

<b>AÑO INGRESO</b>			<b>BLEE</b>		<b>No BLEE</b>	
2005	16	5,5%	6	6,7%	10	5,6%
2006	20	6,9%	4	4,5%	15	8,3%
2007	23	7,9%	3	3,4%	19	10,6%
2008	26	8,9%	3	3,4%	20	11,1%
2009	50	17,2%	18	20,2%	29	16,1%
2010	35	12,0%	13	14,6%	18	10,0%
2011	20	6,9%	6	6,7%	13	7,2%
2012	36	12,4%	7	7,9%	25	13,9%
2013	31	10,7%	11	12,4%	18	10,0%
2014	20	6,9%	9	10,1%	9	5,0%
2015	14	4,8%	9	10,1%	4	2,2%
<b>TOTAL</b>	<b>291</b>	<b>100%</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>	<b>180</b>	<b>100%</b>

Fuente: Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas 2005-2015. (Cálculos propios).

**Tabla 3. Factores predisponentes para infección del tracto urinario del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

	General		BLEE		No BLEE		P
	N	%	N	%	n	%	
<b>Antibiótico profiláctico</b>							
No	227	78,0%	62	69,7%	153	85,0%	0,004
Si	64	22,0%	27	30,3%	27	15,0%	
<b>Antibiótico previo</b>							
No	187	64,3%	44	49,4%	133	73,9%	0,143
Si	104	35,7%	45	50,6%	47	26,1%	
<b>Cirugía previa</b>							
No	256	88,0%	72	80,9%	167	92,8%	0,005
SI	35	12,0%	17	19,1%	13	7,2%	
<b>ITU previa</b>							
No	164	56,4%	35	39,3%	121	67,2%	0,001
Si	127	43,6%	54	60,7%	59	32,8%	
<b>Hospitalización previa</b>							
No	185	63,6%	45	50,6%	133	73,9%	0,001
Si	106	36,4%	44	49,4%	47	26,1%	
<b>Sonda vesical</b>							
No	282	96,9%	85	95,5%	178	98,9%	0,112
Si	9	3,1%	4	4,5%	2	1,1%	
<b>Vejiga neurogénica</b>							
No	244	83,9%	62	69,7%	162	90,0%	0,005
Si	47	16,2%	27	30,3%	18	10,0%	
<b>Reflujo vesicoureteral</b>							
No	281	96,6%	85	95,5%	174	96,7%	0,637
Si	10	3,4%	4	4,5%	6	3,3%	
<b>Hidronefrosis</b>							
No	247	84,9%	70	78,7%	161	89,4%	0,019
Si	44	15,1%	19	21,4%	19	10,6%	
<b>Infección BLEE previa</b>							
No	89	71,2%	32	60,4%	45	77,6%	0,052
Si	36	28,8%	21	39,6%	13	22,4%	
<b>TOTAL</b>	<b>291</b>	<b>100%</b>	<b>89</b>	<b>100%</b>	<b>180</b>	<b>100%</b>	

Fuente: Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas 2005-2015. (Cálculos propios).

**Tabla 4. Infección del tracto urinario. Distribución según clínica y urocultivo del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

	General		BLEE		No BLEE		P
	N	%	N	%	n	%	
<b>ITU</b>							
ITU alta	67	30,2%	26	44,1%	36	25,5%	0,011
ITU baja	155	69,8%	33	55,9%	105	74,5%	
<b>Urocultivo</b>							
<i>Escherichia coli</i>	190	65,3%	61	68,5%	129	71,7%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	10,3%	16	18,0%	13	7,2%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	4,5%	2	2,2%	11	6,1%	
<i>Enterococcus faecium</i>	11	3,78%					
<i>Proteus mirabilis</i>	16	5,5%	6	6,7%	10	5,6%	
<b>Resistencia a las quinolonas</b>							
Resistente	64	35,4%	53	81,5%	9	8,0%	0,000 1
Sensible	117	64,6%	12	18,5%	103	92,0%	
<b>Resistencia a los aminoglucósidos</b>							
Intermedia	1	0,4%	1	1,2%	0	0,0%	0,001
Resistente	44	18,0%	37	45,1%	6	3,8%	
Sensible	199	81,6%	44	53,7%	151	96,2%	
<b>Carbapenem</b>							
Intermedio	1	0,5%	1	1,3%	0	0%	0,804
Resistente	1	0,5%	1	1,3%	0	0%	
Sensible	199	99,0%	73	97,4%	123	100%	

Fuente: Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas 2005-2015. (Cálculos propios).

**Tabla 5. Tratamiento de infección del tracto urinario del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

	General		BLEE		No BLEE		P
	N	%	n	%	n	%	
<b>Duración del tratamiento</b>							
Menor de 7 días	77	26,5%	26	29,2%	47	26,1%	0,77
7 a 10 días	44	15,1%	10	11,2%	28	15,6%	
11 a 14 días	145	49,8%	44	49,4%	92	51,1%	
15 a 20 días	18	6,2%	5	5,6%	10	5,6%	
21 o más días	7	2,4%	4	4,5%	3	1,7%	
<b>Tratamiento inicial</b>							
Cefalosporina de tercera generación	114	39,18%	29	32,6%	110	61,1%	
Cefalosporina de tercera generación / ampicilina	68	23,37%	7	7,9%	51	28,3%	
Carbapenem	55	18,90%	45	50,6%	9	5,0%	
Cefalosporina de 4ta generación	12	4,12%	4	4,5	7	3,9%	

Fuente: Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas 2005-2015. (Cálculos propios).

**Tabla 6. Análisis Multivariantes para factores de riesgo para infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE del servicio de Pediatría Médica y Pediatría Médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero 2005 a diciembre 2015.**

<b>Infección BLEE</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>[95% Conf. Interval]</b>	
Sexo	0,80	0,26	-0,68	0,50	0,42	1,52
Grupo Etario	1,25	0,17	1,61	0,11	0,95	1,64
Infección urinaria baja	0,44	0,14	-2,51	0,01	0,23	0,84
RVU	0,56	0,45	-0,73	0,47	0,12	2,69
Hidronefrosis	1,65	0,82	1,01	0,31	0,63	4,36
Vejiga neurogénica	3,55	1,65	2,74	0,01	1,43	8,81
Infección BLEE previa	1,98	0,98	1,38	0,17	0,75	5,22
Antibiótico previo con cefalosporina de tercera generación	3,30	1,05	3,76	0,000	1,77	6,15
Hospitalización previa	1,53	0,64	1,01	0,31	0,67	3,47
Sonda vesical	2,97	3,77	0,86	0,39	0,25	35,82
Cirugía previa	2,23	1,82	0,98	0,33	0,45	1,10

Fuente: Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas 2005-2015. (Cálculos propios).