



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN UROCULTIVOS  
TOMADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DEL 2013-2016**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**Dra. Izveidy Zuyino Mondragón Salinas**

TUTOR: Dr. Napoleón González Saldaña

Cotutor: Dra. Nancy Aguilar Gómez



CIUDAD DE MEXICO, 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



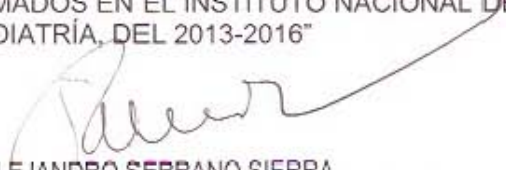
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TÍTULO DE TESIS**  
**"BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN**  
**UROCULTIVOS TOMADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE**  
**PEDIATRÍA, DEL 2013-2016"**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**




**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA**  
**TUTOR DE TESIS**



**DRA. NANCY AGUILAR GÓMEZ**  
**COTUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
**FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO**  
**ASESORES METODOLÓGICOS**

## **INDICE**

1. Resumen estructurado .....	1
2. Marco teórico	
2.1 Antecedentes.....	4-11
2.1.1 Introducción	
2.1.2 Antecedente histórico de la producción por betalactamasas	
2.2 Generalidades	
2.2.1 Vías de acceso a las infecciones del tracto urinario	
2.2.2 Factores de riesgo para infecciones de vías urinarias	
2.3 Epidemiología	
2.4 Definición	
3. Planteamiento del Problema.....	12
4. Justificación.....	13
5. Objetivos.....	14
5.1 Objetivo General	
5.2 Objetivos Específicos	
6. Material y Métodos.....	14-16
7. Aspectos éticos.....	17
8. Resultados .....	18-24

6. Discusión.....	25
7. Conclusión.....	26
8. Bibliografía .....	28

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

**INTRODUCCIÓN.** Las infecciones de las vías urinarias (IVU) son un problema clínico frecuente e importante en la infancia. Las IVU, pueden causar un aumento en la morbilidad, una estancia hospitalaria prolongada y complicaciones graves. Algunos de los microorganismos responsables de IVU, presentan la capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido, que son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos usados en el manejo de primera línea para estas infecciones.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** La prevalencia de bacterias productoras de betalactamasas varía en el mundo; existe una amplia evidencia que sugiere que en países con bajos recursos la propagación de infecciones causadas por Enterobacterias productoras de betalactamasas es más alta. Al ser México, un país en vías de desarrollo, que cuenta con estados de la república con niveles de pobreza que limitan el acceso a una adecuada atención y detección oportuna de enfermedades infecciosas que pudieran tratarse de manera inmediata y evitar complicaciones como el caso de las infecciones de vías urinarias, el estimar la prevalencia de este tipo de infecciones resulta un parteaguas para dichas intervenciones. Siendo el Instituto Nacional de Pediatría un centro hospitalario infantil de referencia de toda la república mexicana, en la cual un alto porcentaje de la población es de nivel socioeconómico medio-bajo, y con alto porcentaje de prevalencia de infecciones urinarias, el siguiente trabajo propuso dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la estadística prevalente de aislamientos para microorganismos BLEE en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos cuatro años?

**JUSTIFICACIÓN.** Los trabajos publicados en nuestro país se limitan a reportar la prevalencia de IVU por patógenos comunes, sin embargo, existe poca literatura que exprese la situación actual estadística de microorganismos productores de betalactamasas por lo que con el siguiente trabajo dio a conocer cuál es la

estadística actual de prevalencia de infecciones urinarias en pacientes pediátricos hospitalizados en nuestra institución con aislamientos positivos a enterobacterias BLEE del 20013 al 2016

**OBJETIVO GENERAL.** Se describieron las principales características clínicas de paciente hospitalizados en el Instituto Nacional de pediatría con infecciones del tracto urinario, con aislamientos positivos para bacterias betalactamasas de espectro extendido.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS.** Estimar la prevalencia de infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias BLEE en aislamientos de urocultivos de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. \*Identificar cuales son las bacterias BLEE más frecuentemente aislados en urocultivos. \*Comparar la prevalencia de infecciones urinarias entre los paciente con alteraciones del tracto urinario y los paciente sin alteraciones anatómicas. \*Identificar los antimicrobianos más usados para el manejo de las infecciones por bacterias BLEE.

**RESULTADOS.** Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron expedientes de pacientes de ambos sexos, con edad de 0 a 18 años, atendidos en los servicios disponibles en INP que cursaron con infecciones urinarias, y con urocultivos positivos para bacterias BLEE. Se analizó una muestra de 343 urocultivos positivos para enterobacterias BLEE, de 208 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 123 fueron mujeres y 85 hombres. La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 79.3 meses (6.6 años), El grupo etario con mayor prevalencia de infecciones urinarias, fueron del grupo de los preescolares y escolares, con un 53.4%, siendo más frecuente con un 56.8% en las niñas. De las enterobacterias BLEE aisladas, *E. coli*, fue el microorganismo más frecuente aislado. Se encontró que hasta el 54.8% de los pacientes presentaban alteraciones en la función o anatomía del tracto urinario, con mayor prevalencia en las niñas con un 60.5%, ) e identificando a *E.coli* como el microorganismo más común en este grupo. Los signos y síntomas reportados

en los cuadros clínicos de nuestros pacientes, se agruparon por síntomas generales, gastrointestinales y urinarios; siendo fiebre, dolor abdominal y orina fétida los más frecuentemente reportados. Los carbapenémicos, cefalosporinas y nitrofuranos, ocuparon los primeros tres lugares para los antibióticos más usados en el manejo de las infecciones por enterobacterias BLEE.

## **CONCLUSIONES.**

El fin común del presente estudio, fué dar a conocer el panorama estadístico de la prevalencia de las infecciones urinarias en la población pediátrica mexicana. Nuestra edad promedio a diferencia de lo que reporta la mayoría de los estudios revisados fue una mayor prevalencia en el grupo de los preescolares y escolares; *E. Coli* fue el microorganismo más común aislado. Aunque por definición una bacteria productora de betalactamasas, sea resistente a cefalosporinas, éstos siguen siendo fármacos empleados en el manejo de estas infecciones. Es bien sabido que los carbapenémicos se consideran el tratamiento más confiable para las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE; sin embargo su uso indiscriminado ha provocado el surgimiento de la resistencia antimicrobiana por éstos gérmenes.



# **Betalactamasas de espectro extendido en urocultivos tomados en el Instituto Nacional de Pediatría, del 2013-2016.**

Autora: Dra. Izveidy Zuyino Mondragón Salinas.

Tutor: Dr. Napoleón González Saldaña.

Cotutor: Dra. Nancy Aguilar

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES**

#### **2.1.1 INTRODUCCIÓN**

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) son un problema clínico frecuente e importante en la infancia. Aunque la mayoría de los casos de infecciones urinarias, suelen tener un buen pronóstico, las IVU, pueden causar un aumento en la morbilidad, una estancia hospitalaria prolongada y la presencia de complicaciones, y es aquí donde las IVU toman una especial importancia, no solo por la frecuencia con que se presentan, sino porque cuando no se diagnostica y trata de manera oportuna, dan a lugar al desarrollo de bacteremia, sepsis y en muchos casos la formación de cicatrices renales, y sus complicaciones como hipertensión o insuficiencia renal terminal.<sup>1</sup>

Microorganismos responsables de IVU, presentan la capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido, que son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos usados en el manejo para estas infecciones; esta capacidad de dichas bacterias puede causar complicaciones graves especialmente en pacientes con anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario. Las enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son frecuentes en todo el mundo pudiendo ser adquiridas en la comunidad o intrahospitalarias, la identificación fiable de los organismos productores de BLEE

en los laboratorios clínicos puede ser un reto, por lo que su prevalencia es probablemente subestimada.

Los antibióticos betalactámicos, considerados un parteaguas histórico, comenzaron a usarse hace más de 50 años bajo la idea de que si una sustancia llega al sitio de la infección destruye la bacteria. Todo inició con el descubrimiento de las sulfas y la penicilina, y siguió con el uso clínico de ésta última como primer antibiótico betalactámico. Durante los primeros años en que se usó la penicilina, los clínicos presenciaron curas milagrosas; pero pocos años después se detectaron *S. aureus* productores de penicilinasa, los cuales provocaron complicaron el manejo hospitalario. Posteriormente apareció la pandemia de infecciones nosocomiales producidas por *S. aureus* penicilinoresistente. En los 20 años siguientes, las llamadas cefalosporinas de primera generación (por ejemplo la cefalotina), y otras penicilinas de amplio espectro, fueron los antibióticos de primera elección para una gran cantidad de síndromes infecciosos. Pero la problemática ocasionada por bacterias productoras de betalactamasas por bacilos gramnegativos que les conferían resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, fomentó el desarrollo, en un periodo de ocho años, de seis nuevas clases de antibióticos betalactámicos: cefamicinas, oxymino-betalactámicos, carbapenémicos, mobactámicos, ácido clavulánico y sulbactam. <sup>2</sup>

La nueva presión selectiva de estos antimicrobianos provocó que a partir de 1983 aparecieran nuevos tipos de betalactamasas, llamadas BLEE, que inactivan a las cefalosporinas de tercera generación, así como otras que inactivan selectivamente a los carbapenémicos y a los inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico y el sulbactam, entre otros. <sup>2</sup>

Las infecciones por bacterias que producen BLEE, como las generadas por otras bacterias resistentes a través de otros mecanismos, son un problema mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, así como la estancia hospitalaria y los costos globales; igualmente nos obligan a manejar terapéuticas más tóxicas, costosas y de amplio espectro antibacteriano. <sup>2</sup>

### **2.1.2 ANTECEDENTE HISTÓRICO DE LA PRODUCCIÓN POR BETALACTAMASAS**

La introducción de la ampicilina y la primera generación de cefalosporinas en 1960, medicamentos activos contra bacterias gramnegativas, provocó en bacterias como *S. aureus* la producción de nuevas betalactamasas. En 1963, en una *E. coli* aislada de la orina de una niña griega en Atenas fue identificado un nuevo tipo de betalactamasa denominada TEM-1, por las tres primeras letras del nombre de la niña (Temoniera).<sup>2</sup>

Esta betalactamasa fue diseminándose mundialmente a través de plásmidos denominados transposones que afectaron a muchas especies bacterianas, incluyendo aquellas con resistencia intrínseca a los betalactámicos por medio de la producción de betalactamasas cromosómicas del grupo 1 (Cefalosporinas). Más de 30 tipos de betalactamasas mediadas por plásmidos se extendieron entre enterobacterias y *Pseudomonas hospitalarias* a partir de 1965. Las betalactamasas mediadas por plásmidos producen resistencia total a penicilinas y moderada a cefalosporinas de primera generación. Durante la década de 1970 las infecciones nosocomiales por *S. aureus* disminuyeron y las infecciones producidas por bacilos gramnegativos se incrementaron.<sup>2</sup>

A partir de 1978, con la introducción de nuevas cefalosporinas, como cefoxitina, cefotaxima (1981), ceftriaxona (1984), ceftazidima (1985), y combinaciones de amoxicilina/clavulanato (1984), ticarcilinaclavulanato (1985), ampicilina/sulbactam (1986) e imipenem-cilastatina (1985), aparecieron nuevas betalactamasas producidas por bacterias nosocomiales.<sup>2</sup>

En 1979 se inician los problemas clínicos causados por betalactamasas cromosómicas clase C producidas por *E. cloacae*. La producción de esta betalactamasa es inducida por antibióticos como cefoxitina. Estas betalactamasas producen resistencia clínica importante a cefamicinas, oxyminobetalactámicos, mobactámicos, ácido clavulánico, sulbactam y tienen sensibilidad sólo a

carbapenémicos por hidrólisis lenta de estos compuestos y su rápida penetración en el espacio periplásmico. Como era de esperarse, las infecciones nosocomiales por *E. cloacae* se incrementaron a partir de esa fecha. <sup>2</sup>

El año de 1983 marca el inicio de la aparición de las BLEE; cuando ocurren mutaciones en la estructura genética de los genes responsables de la producción de betalactamasas mediadas por los plásmidos TEM, SHV y OXA. El problema comienza con una *K. pneumoniae* productora de una betalactamasa mutante denominada SHV-2 con resistencia a la cefotaxima. <sup>2</sup>

La problemática de las betalactamasas mutantes de tipo TEM se inició entre 1985 y 1986 en Francia. La resistencia alta a la cefotaxima provocada por una mutación única sugiere que el uso indiscriminado de cefotaxima provocó la presión selectiva necesaria para su surgimiento. Las betalactamasas mutantes de la enzima TEM son las responsables de una gran cantidad de brotes nosocomiales en Estados Unidos, con resistencia importante a la ceftazidima. <sup>2</sup>

Para 1988 aparecen *K. pneumoniae* capaces de producir betalactamasas clase C, que provocan resistencia a cefoxitina, ceftibuten y combinaciones con inhibidores de betalactamasas, así como a oxymino-betalactámicos. Finalmente, en 1991 aparecen los mutantes de TEM con afinidad disminuida al clavulanato y sulbactam en *E. coli*. <sup>2</sup>

Como es evidente, la evolución histórica de las betalactamasas está íntimamente ligada al uso clínico de los antibióticos betalactámicos.

## 2.2 GENERALIDADES

### 2.2.1 Vías de acceso de las infecciones del tracto urinario

Existen tres vías de acceso: la vía ascendente, considerada la más frecuente; la vía hematológica, se presenta por lo común en recién nacidos, y la vía de extensión directa.<sup>3</sup>

- **Vía hematológica.** Es poco común, excepto en recién nacidos y en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes mayores debe sospecharse cuando está presente un foco estafilocócico primario en otro sitio, como sería un absceso, osteomielitis, piodermatitis u otros.
- **Vías ascendentes.** las bacterias se introducen en la vejiga, procedentes de la uretra o a través de ella. Normalmente las bacterias se eliminan en 48 a 72 hrs pero pueden colonizar la mucosa vesical cuando existan los factores propicios para ello. Si hay una pérdida de competencia de la valva o valvas vesicales coureterales, entran en los uréteres microorganismos que ascienden por la orina por propia motilidad o alteran el peristaltismo del uréter invadido, hasta alcanzar la médula espinal.
- **Extensión directa.** Se presenta en pacientes que tienen malformaciones congénitas genitourinarias o fístulas adquiridas, que comuniquen con el recto o la vejiga y que pueden ser una vía directa de entrada a la vejiga para los microorganismos.

### 3.2 Factores de riesgo para infecciones de vías urinarias

Las vías urinarias en condiciones normales se encuentran protegidas por diferentes mecanismos anatómicos, fisiológicos y antibacterianos; el tamaño de la uretra en niños es un factor protector, pero en las niñas es un factor de riesgo para el desarrollo de IVU, la piel redundante del prepucio incrementa la frecuencia de IVU en niños menores de tres meses no circuncidados. La urea, ácidos orgánicos, el pH ácido y los mucopolisacáridos de la pared vesical son mecanismos protectores para inhibir la multiplicación bacteriana.<sup>4</sup>

**Cuadro 1. Factores de riesgo generales para Infección urinaria en lactantes y escolares, y factores de riesgo para cicatrices renales**

IVU en lactantes	IVU en preescolares y escolares	Cicatrices renales
*Género femenino: > 1 año *Género masculino: < 3 meses *Ausencia de circuncisión *Reflujo vesicoureteral *Alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario *Estreñimiento *IVU previa	*Género femenino *Estreñimiento *Síndrome de eliminación disfuncional *Reflujo vesicoureteral *Alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario *Hipercalciuria *Mala técnica de higiene genital *IVU previa	*Género masculino (OR 2.5) *Edad mayor de 27 meses en niñas (OR 4.2) *Reflujo vesicoureteral grados IV a V (OR 12.4) *Presencia de cicatrices renales previas (OR 13.4) *Inicio tardío del tratamiento (después de 24 horas)

**Fuente:** Clínicas mexicanas de pediatría, 2016

Los factores de riesgo para adquirir una infección debida a una bacteria productora de una BLEE son similares a los relacionados con la adquisición de otras infecciones nosocomiales. La duración de la hospitalización (en una sala o en una unidad de cuidados intensivos) es un factor de riesgo principal, ya que esta permanencia prolongada se relaciona con una enfermedad de base severa, más procedimientos invasivos y mayor tiempo con antibióticos. Algunos de los factores de riesgo asociados a la adquisición de infección o colonización con una bacteria productora de BLEE, se comentan en el siguiente cuadro.<sup>2</sup>

## **Cuadro 2. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR BACTERIAS BLEE INTRAHOSPITALARIAS**

- Duración de la hospitalización.
- Tiempo de permanencia en una unidad de cuidados intensivos.
- Gravedad de la enfermedad de base.
- Administración de antibióticos.
- Administración de cefalosporinas de tercera generación.
- Tratamiento con ceftazidima o aztreonam.
- Procedimientos invasivos: catéter arterial, venoso, urinario, intubación traqueal con respiración asistida.
- Gastrostomía o yeyunostomía.
- Bajo peso al nacer.
- Colonización intestinal.
- Residir en un asilo de ancianos

### **2.3 EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de infección urinaria en niños es difícil de establecer con certeza ya que varía con la edad, el sexo, el método de recolección de la orina, los criterios diagnósticos, antecedentes y la población estudiada. Shaikh y colaboradores<sup>5</sup> publicaron un metaanálisis, donde encontraron que la prevalencia global de IVU en lactantes febriles sin otro foco es de 7% (IC: 5.5 a 8.4). La prevalencia en niñas febriles de cero a tres meses, tres a seis meses, seis a 12 meses y mayores de 12 meses fue de 7.5%, 5.7%, 8.3% y 2.1% respectivamente. En otro estudio realizado en Reino Unido, se encontró que la prevalencia de IVU en niños menores de 5 años con enfermedad aguda fue de 5.9% (IC 4.3 a 8%), en los menores de tres años fue de 7.3% y en los niños de tres a cinco años fue de 3.2%.<sup>5</sup>

El reflujo vesicoureteral (RVU) está presente en el 30-40% de las IVU sintomáticas. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de México, en el que se incluyeron 81 casos de IVU, se encontró RUV en 30.8% de los pacientes, todos con dilatación ureteral de grado variable y 3.7% con litiasis.<sup>6</sup>

La asociación de RVU con IVU disminuye con la edad debido a que el reflujo tiende a mejorar espontáneamente con el tiempo. Las secuelas clínicas más importantes del RVU incluyen la IVU con Pielonefritis aguda y el desarrollo

potencial de cicatrices renales. No obstante, los pacientes con IVU también puede desarrollar cicatrices renales en ausencia de RVU, ya que uno de los factores de virulencia más importantes de *E. coli*, la fimbria "P", le permite escalar la vía urinaria en ausencia de RVU. <sup>7</sup>

En Arabia Saudita, debido a una alta tasa de consanguinidad, el riesgo de anomalías renales es grande; Se cree que hasta el 70% de las anomalías renales en niños se pueden atribuir a una causa genética subyacente. <sup>1</sup>

## **2.4 DEFINICIÓN**

Las infecciones urinarias engloba un grupo heterogéneo de condiciones que lo que tienen en común es la presencia de bacterias en la orina.

La infección de vías urinarias (IVU), es la presencia de una cantidad significativa de microorganismos presentes en la orina, combinada con la presencia de signos y síntomas de un proceso infeccioso, localizada en cualquier parte del tracto urinario; según su localización, se dividen en superiores o pielonefritis cuando compromete el sistema pielocalicial y el parénquima renal, y en bajas o cistitis cuando sólo compromete la vejiga. <sup>7</sup>

Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, carbapenémicos, mobactámicos y aún inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico. <sup>2</sup>

La infección de vías urinarias no complicada en paciente pediátricos se refiere a la presencia de signos y síntomas sugestivos de infección urinaria, con la identificación microbiológica a través de urocultivo, sin evidencia previa de anomalías anatómicas o fisiológicas subyacentes del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), que es causada por patógenos que en general son sensibles a la mayoría de los agentes antimicrobianos. <sup>4</sup>



Mientras que se habla de bacteriuria asintomática en presencia de un recuento significativo de bacterias en la orina en ausencia de signos o síntomas clínicos.

Para fines del estudio se establecieron 3 grupos etarios, definidos por meses, incluyendo a los niños de 0 a 23 meses en el grupo de lactantes, preescolares y escolares de 24 a 143 meses y adolescentes de 144 a 217 meses.

Se definió que un microorganismo era BLEE si cumplía con el siguiente patrón de resistencia y sensibilidad: resistencia a ampicilina, ampicilina tazobactam, cefazolina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, y sensible a cefoxitina.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La prevalencia de bacterias productoras de betalactamasas varía en el mundo, con reportes de América del Norte, Europa, América del Sur, África y Asia. Existe una amplia evidencia que sugiere que en países con bajos recursos la propagación de infecciones causadas por Enterobacterias productoras de betalactamasas es más alta.<sup>8</sup>

Al ser México, un país en vías de desarrollo, que cuenta con estados de la república con niveles de pobreza que limitan el acceso a una adecuada atención y detección oportuna de enfermedades infecciosas, que pudieran tratarse de manera inmediata y evitar complicaciones o así mismo la detección de malformaciones que exponen a un mayor riesgo de infecciones, como el caso de las infecciones de vías urinarias.

Siendo el Instituto Nacional de Pediatría un centro hospitalario con recepción infantil de toda la república mexicana, y en la cual un alto porcentaje de población se encuentra en niveles socioeconómicos medio-bajo, y con alto porcentaje de prevalencia de infecciones urinarias, por lo que el siguiente trabajo propuso dar respuesta a la siguiente:

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la estadística prevalente de aislamientos para microorganismos BLEE en el Instituto Nacional de Pediatría del 2013-2016?

### 4. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones del tracto urinario son una de las infecciones bacterianas más comunes en los pacientes pediátricos, no solo en el ámbito comunitario sino también a nivel hospitalario. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que la enfermedad se diagnostica en 1% de los niños y 3-8% de las niñas. La mayor parte de las infecciones ocurre durante los primeros años.<sup>4</sup> La tasa reportada de recurrencia es de 12 a 30%, con mayor probabilidad en menores de seis meses, en caso de reflujo vesico-ureteral grave y en aquellos con gammagrafía renal anormal al momento de la primera infección.<sup>4</sup>

La resistencia antimicrobiana entre las cepas bacterianas es un problema emergente, en todo el mundo.<sup>8</sup> *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los dos agentes mayormente aislados en urocultivos. Estos uropatógenos tienen la capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido en grandes cantidades lo que dificulta el tratamiento, además de causar serias complicaciones, especialmente en paciente con anomalías estructurales y funcionales del tracto urinario.<sup>9</sup>

Los trabajos publicados en nuestro país se limitan a reportar la prevalencia de IVU por patógenos comunes, sin embargo, existe poca literatura que exprese la situación actual estadística a cerca de microorganismos productores de betalactamasas por lo que con el siguiente trabajo se dió a conocer cuál es la estadística actual de prevalencia de infecciones urinarias en pacientes pediátricos hospitalizados en nuestra institución con aislamientos positivos a enterobacterias BLEE del 2013 al 2016.

Así mismo, se describieron las características clínicas más frecuentes asociadas a dicha patología, y su comparativo entre pacientes previamente sanos y pacientes con alteraciones anatómicas y funcionales del tracto urinario. Y dentro del análisis descriptivo a nivel farmacológico, se identificaron los fármacos más comúnmente utilizados.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

- Describir las características clínicas de paciente hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría con infecciones del tracto urinario, con aislamientos positivos para bacterias betalactamasas de espectro extendido.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Estimar la prevalencia de infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias BLEE en aislamientos de urocultivos de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar cuáles son las bacterias BLEE más frecuentemente aislados en urocultivos.
- Comparar la prevalencia de infecciones urinarias entre los paciente con alteraciones del tracto urinario y los paciente sin alteraciones anatómicas
- Identificar los antimicrobianos más usados para el manejo de las infecciones por bacterias BLEE

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A) DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo.

## **B) UNIVERSO DE ESTUDIO**

### **a) POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de infecciones de vías urinarias, mediante aislamientos de urocultivos con bacterias betalactamasas de espectro extendido, en el Instituto Nacional de Pediatría, del 2013 al 2016.

### **b) CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes de ambos sexos
- Expedientes de pacientes con edad de 0 a 18 años
- Expedientes de pacientes atendidos en los servicios disponibles en INP que hayan cursado con infecciones urinarias, y cuenten con urocultivos positivos para bacterias BLEE

### **c) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años
- Paciente con infecciones urinarias pero aislamientos de microorganismos NO betalactamasas de espectro extendido

### **d) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes sin expedientes clínicos del Instituto
- Pacientes diagnosticados fuera del periodo de estudio

## **C) SELECCIÓN DE SUJETOS**

Se realizó la búsqueda de expedientes clínicos mediante el expediente electrónico de pacientes que cursaron con diagnóstico de infección de vías urinarias, confirmadas con urocultivos, en los que se aislaron bacterias betalactamasas de espectro extendido.

## D) VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Expediente	Número de expediente asignado al paciente	Cuantitativa continua	Numérico
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1 = Femenino 2 = Masculino
Edad	Meses transcurrido a partir del nacimiento del paciente	Cuantitativa discreta	Meses
Exploración física	Clínica descrita en la exploración física de los pacientes	Cualitativa ordinal	Síntomas/signos
Tipo de aislamiento	Microorganismos aislados en urocultivos	Cualitativa ordinaria	Microorganismos BLEE aislados
Complicaciones	Secuelas secundarias a infecciones del tracto urinario	Cualitativa nominal	1 = Sí 2 = No
Alteraciones del tracto urinario	Malformaciones anatómicas o funcionales presentes en pacientes con infecciones del tracto urinario	Cualitativa nominal	1= Sí 2= No
Tratamiento	Medicamentos empleados para el manejo de la infección	Cualitativa ordinal	Fármacos empleados

## E) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se solicitará al archivo clínico la búsqueda de expedientes que reúnan los criterios que puedan incluirlos en el universo de estudio desde el enero del 2007 hasta diciembre del 2017.

## F) ANALISIS ESTADÍSTICO

Al término de la recolección de los expedientes, se vació en una base de datos en el programa Excel, el cual se exportó al programa estadístico SPSS versión 21, para posteriormente realizar un análisis descriptivo del total de la población del universo, empleando cálculos estadísticos como moda, mediana, mínimos y máximos y tablas de contingencia.

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

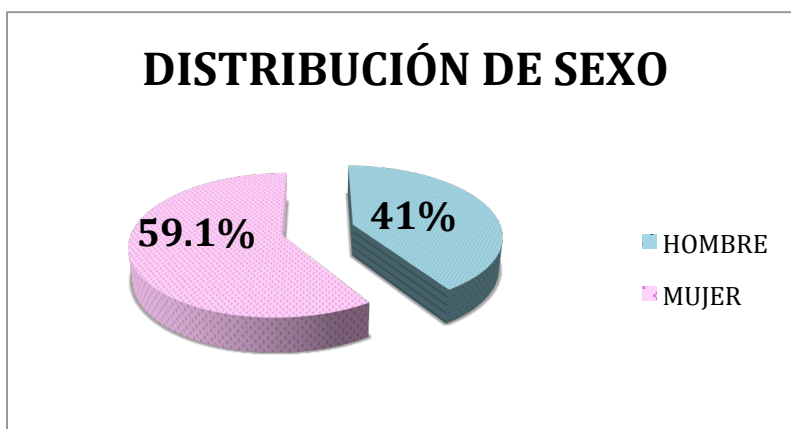
Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

## 8. RESULTADOS

Se analizó una muestra de 343 urocultivos positivos para enterobacterias BLEE, de 208 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 123 fueron mujeres y 85 hombres (gráfica1); el total de muestras de urocultivos, incluyeron los urocultivos de control, identificándose que el mayor número de urocultivos registrados para el mismo paciente fue de 12 urocultivos, con nueve eventos de infecciones urinarias.

Gráfica 1.



La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 79.3 meses (6.6 años), con una edad mínima registrada de 29 días y la máxima de 270 meses (18 años) para el primer evento y de 90.9 meses generalizando al total de urocultivos. El grupo etario con mayor prevalencia de infecciones urinarias, fueron del grupo de los preescolares y escolares, con un 53.4%, siendo más frecuente con un 56.8% en las niñas y un 43.2% para los niños; seguido de los lactantes con un 26.4%, pero con mayor casos de prevalencia en los niños con un 50.9% y 49.1% para las niñas, y en el caso de los adolescentes con mayor prevalencia en el grupo de las mujeres respecto a los hombre. (Gráfica 2, tabla 1)

Gráfica 2. Frecuencia de IVU por grupo etario

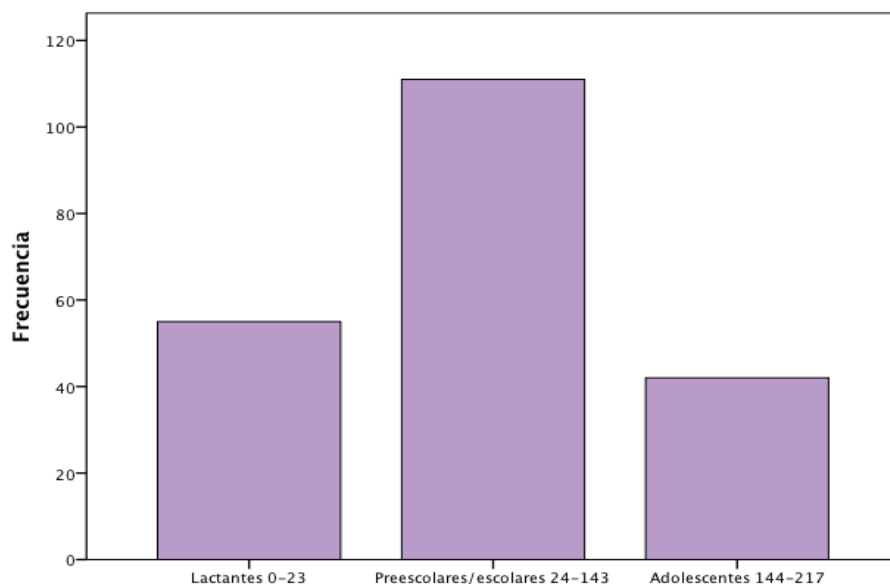


Tabla 1. Frecuencia por grupos etarios y sexo

		Hombre/mujer		Total	
		Hombre	Mujer		
Grupo etario	Lactantes 0-23	Recuento	28	27	55
		% dentro de Grupo etáreo	50.9%	49.1%	100.0%
		% dentro de Hombre/mujer	32.9%	22.0%	26.4%
	Preescolares/escolares 24-143	Recuento	48	63	111
		% dentro de Grupo etáreo	43.2%	56.8%	100.0%
		% dentro de Hombre/mujer	56.5%	51.2%	53.4%
	Adolescentes 144-217	Recuento	9	33	42
		% dentro de Grupo etáreo	21.4%	78.6%	100.0%
		% dentro de Hombre/mujer	10.6%	26.8%	20.2%
Total	Recuento	85	123	208	
	% dentro de Grupo etáreo	40.9%	59.1%	100.0%	
	% dentro de Hombre/mujer	100.0%	100.0%	100.0%	



De las enterobacterias BLEE aisladas, *E. coli*, fue el microorganismo más frecuente aislado, con un porcentaje de frecuencia de 80.8%, seguido de *Klebsiella pneumoniae ssp* con 14.9% y *Klebsiella oxytoca* con un 3,2%. (Gráfica 3, tabla 2.) Se encontró que hasta el 54.8% de los pacientes presentaban alteraciones en la función o anatomía del tracto urinario, con un total de 114 casos, con mayor prevalencia en las niñas con un 60.5%, (tabla 3) e identificando a *E.coli* como el microorganismo más común en este grupo; la presencia de *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri* y *Klebsiella pneumoniae ozaenae* fueron reportados en 4 casos de pacientes sin alteraciones anatómicas o funcionales.

Gráfica 3 .Microorganismo más frecuentes aislado

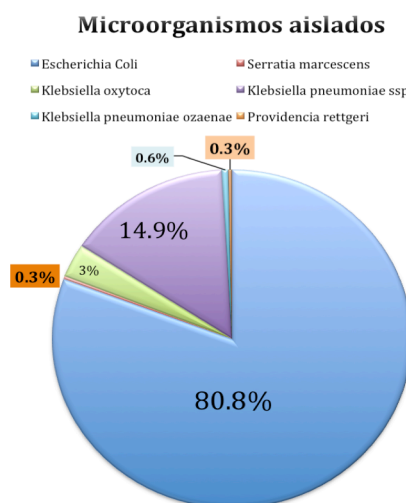


Tabla 2. Microorganismos más frecuentes

MICROORGANISMO AISLADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	277	80.8
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	3.2
<i>Klebsiella pneumoniae ssp</i>	51	14.9
<i>Klebsiella pneumoniae ozaenae</i>	2	0.6
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0.3
<b>Total</b>	<b>343</b>	<b>100.0</b>

Tabla 3. Alteraciones del tracto urinario y sexo

			Alteraciones del tracto urinario		Total
			Sí	No	
Hombre/mujer	Hombre	Recuento	45	40	85
		% dentro de Hombre/mujer	52,9%	47,1%	100,0%
		% dentro de Alteraciones del tracto urinario	39,5%	42,6%	40,9%
	Mujer	Recuento	69	54	123
		% dentro de Hombre/mujer	56,1%	43,9%	100,0%
		% dentro de Alteraciones del tracto urinario	60,5%	57,4%	59,1%
Total		Recuento	114	94	208
		% dentro de Hombre/mujer	54,8%	45,2%	100,0%
		% dentro de Alteraciones del tracto urinario	100,0%	100,0%	100,0%

Los signos y síntomas reportados en los cuadros clínicos de nuestros pacientes, se agruparon por síntomas generales, gastrointestinales y urinarios; siendo fiebre, dolor abdominal y orina fétida los más frecuentemente reportados; por grupos, los síntomas generales más comunes fueron fiebre, irritabilidad y taquicardia, en el grupo de los síntomas gastrointestinales, fueron dolor abdominal, vómitos, y evacuaciones disminuidas en consistencia, y dentro del grupo de los síntomas y signos urinarios fueron los cambios urinarios como orina fétida y orina concentrada así como disuria los 3 más frecuentes. (Tabla 4). En el caso de 78 de los pacientes se reportaron como asintomáticos durante los eventos de infecciones urinarias.

Tabla 4. Signos y síntomas más comunes

<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS</b>	
<b>GENERALES</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Fiebre	167
Irritabilidad	26
Taquicardia	22
Cefalea	15
Hiporexia	12
Astenia	11
Datos de respuesta	11
Adinamia	10
Escalofríos	5
Malestar general	4
Mialgias/artralgias	4
Mareos	3
Hipotermia	2
Rash	1
Eritema conjuntival	1
<b>GASTROINTESTINALES</b>	
Dolor abdominal	48
Vómitos	31
Evacuaciones disminuídas en consistencia	11
Náuseas	10
Distensión	4
<b>URINARIOS</b>	
Orina fétida	30
Disuria	25
Orina concentrada	13
Tenesmo	7
Hematuria	6
Dolor en fosa renal	6
Polaquiuria	6
Poliuria	4
Dolor suprapúbico	3
Pujo	3
Urgencia urinaria	1
<b>ASINTOMÁTICOS</b>	<b>78</b>

Las características más comunes por grupos etarios tuvieron la siguiente distribución: para el grupo de los lactantes, los síntomas generales fueron los síntomas más comunes, dentro de los más frecuentes fueron fiebre, taquicardia e irritabilidad, gastrointestinales, vómitos, evacuaciones disminuidas de consistencia y dolor abdominal, los síntomas urinarios, fue orina fétida y disuria. En el grupo de los preescolares/escolares, los síntomas generales fueron, fiebre, taquicardia e hiporexia, gastrointestinales, dolor abdominal, vómitos y evacuaciones disminuidas de consistencia, mientras para el grupo de los adolescentes, la fiebre y la cefalea

fueron los síntomas generales más comunes, el dolor abdominal como el síntoma más frecuente a nivel gastrointestinal, seguido de náuseas, y dentro de los síntomas urinarios, disuria, orina fétida fueron los más descritos. (Tabla 5)

**Tabla 5. Signos y síntomas más comunes por grupo etario**

	Lactantes	Frecuencia	Preescolares/e scolares	Frecuencia	Adolescentes	Frecuencia
GENERALES	Fiebre	46	Fiebre	80	Fiebre	41
	Taquicardia	11	Irritabilidad	16	Cefalea	8
	Iritabilidad	7	Taquicardia	9	Malestar general	4
	Datos de respuesta	6	Hiporexia	9	Mareos	3
	Adinamia	3	Cefalea	6	Astenia	3
	Astenia	3	Astenia	5	Adinamia	3
	Hipotermia	1	Escalofríos	4	Hiporexia	2
	Cefalea	1	Datos de respuesta	4	Datos de respuesta	1
	Hiporexia	1	Adinamia	4	Escalofríos	1
			Mialgias/artralgias	2	Taquicardia	1
			Rash	1		
			Eritema conjuntival	1		
			Hipotermia	1		
GASTRO- INTESTINALES	Vómitos	8	Dolor abdominal	23	Dolor abdominal	20
	Evacuaciones disminuidas de consistencia	5	Vómitos	15	Náuseas	9
	Dolor abdominal	5	Evacuaciones disminuidas de consistencia	5	Vómitos	4
	Distensión	3	Náuseas	3	Evacuaciones disminuidas de consistencia	1
			Disentensión	1		
URINARIOS	Orina fétida	7	Orina fétida	17	Disuria	10
	Disuria	2	Disuria	10	Orina fétida	6
	Orina concentrada	1	Orina concentrada	9	Orina concentrada	3
	Dolor en fosa renal	1	Tenesmo	5	Hematuria	3
	Pujo	1	Polaquiuria	3	Irritabilidad	3
	Tenesmo	1	Poliuria	3	Dolor fosa renal	3
	Hematuria	1	Dolor fosa renal	2	Polaquiuria	2
			Dolor suprapúbico	2	Pujo	1
			Hematuria	2	Dolor suprapúbico	1
			Pujo	1	Urgencia urinaria	1
				Tenesmo	1	
				Poliuria	1	
ASINTOMÁTICOS		10		40		28
NO SE DESCRIBE		2		6		1

Los carbapenémicos, cefalosporinas y nitrofuranos, ocuparon los primeros tres lugares para los antibióticos más usados en el manejo de las infecciones por enterobacterias BLEE, siendo ertapenem el más común hasta en el 34.1% de los casos, seguido de ceftriaxona en el 10.2%, y empatando con el 7.6% meropenem

y cefepime. Hasta en el 16% de los casos no se administró ningún manejo antimicrobiano, ya que en la mayoría de éstos casos los pacientes se encontraban asintomáticos, cursando con bacteriurias asintomáticas, por lo que se manejaron bajo vigilancia expectante. Y en un 5.8% no se especificaron los manejos terapéuticos en los expedientes. (Tabla 6)

Tabla 6. Antibióticos empleados en el manejo de las infecciones de vías urinarias por enterobacterias BLEE

<b>Antibióticos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No se administró	56	16,3
Ciprofloxacino	8	2,3
Ertapenem	117	34,1
Nitrofurantoína	26	7,6
Cefuroxima	15	4,4
No se describe	20	5,8
Meropenem	26	7,6
Cefepime	13	3,8
Ceftriaxona	35	10,2
Cefixime	10	2,9
Trimetropim sulfametoxazol	5	1,5
Fosfomicina	3	0,9
Cefotaxima	4	1,2
Ampicilina sulbactam	3	0,9
Piperacilina tazobactam	1	0,3
Penicilina	1	0,3
Total	343	100,0

## 9. DISCUSIÓN

Aunque las infecciones de vías urinarias es muy común en niños, poder establecer cual es la incidencia actual de infecciones urinarias causadas por enterobacterias BLEE en niños es difícil, ya que la variabilidad en los reportes está determinada por las diferentes características específicas de cada población estudiada. Existe muy poca literatura reportada de aislamientos de enterobacterias BLEE en niños, en la república mexicana, por lo que realizar comparativos de cifras estadísticas obtenidas en nuestro estudio es escasa.

La edad promedio identificada en nuestros grupos de estudio, respecto a los reportes internacionales, fue mayor, en comparación con el estudio realizado por Rezan et al con 155 pacientes en la que su edad promedio fue 20 meses, o con Fouad et al quienes su edad promedio fue de 2.6 años, nuestra edad promedio registrada fue de 6.6 años.

La distribución de sexo, fue similar a la reportada en la literatura, siendo de mayor incidencia en el sexo femenino, y con mayor número de casos para los niños menores de un año<sup>9,10</sup>. Por grupo etario, nuestra mayor concentración de casos la tuvimos en el grupo de los preescolares y escolares, mientras para Rezan et al fue en el grupo de los lactantes.

*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, son los microorganismos productores de betalactamasas más frecuentemente aislados en nuestro estudio, compartiendo frecuencias similares al resto de los estudios revisados<sup>9,10,11,12,13</sup>. Aunque nuestra prevalencia de *K. oxytoca* es menor a la de *E. coli* y *K. pneumoniae*, existen estudios como el realizado por Degnan y colaboradores en el que la frecuencia de este microorganismo es incluso superior al de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>14</sup>.

Nuestro porcentaje de incidencia de alteraciones del tracto urinario, fue superior al reportado en un estudio realizado en paciente pediátricos con infecciones urinarias

y uropatía compleja<sup>15</sup>, en el cual reportaban una incidencia del 46% vs nuestro porcentaje que fue de 54.8%, con predominio en el sexo femenino.

En el presente estudio se evaluaron síntomas y signos más comunes en los niños con infecciones urinarias por enterobacterias BLEE, identificando a los síntomas generales como los más comunes reportados (con mayor incidencia la fiebre), evidenciando que la especificidad para la sintomatología abdominal y urinaria es más frecuente en niños más grandes, que pueden expresar con mayor facilidad y especificidad dicha sintomatología, coincidiendo lo reportado por la literatura<sup>3,6,11</sup>.

La susceptibilidad antimicrobiana que refleja nuestro estudio presenta un comparativo similar al resto de la literatura, en el que el uso de carbapenémicos, son de elección para infecciones por enterobacterias BLEE en niños, así como de cefalosporinas; dentro de nuestros resultados observamos que el uso de nitrofurantoína fue similar al de meropenem, comparando con algunos reportes, se comentan que aunque las tasas de susceptibilidad son altas, hay pocos datos sobre su eficiencia en niños<sup>10</sup>.

## **10. CONCLUSIONES**

El fin común del presente estudio, fué dar a conocer el panorama estadístico de la prevalencia de las infecciones urinarias en la población pediátrica mexicana y poder comparar nuestros resultados con lo publicado en otros trabajos de otros países, llevando a cabo dicho análisis estadístico en un hospital pediátrico de tercer nivel, centro de referencia de todo el país.

Nuestros resultados variaron poco respecto a lo publicado en la literatura mundial; nuestra edad promedio a diferencia de lo que reporta la mayoría de los estudios revisados fue una mayor prevalencia de IVU por enterobacterias BLEE en la población de los preescolares y escolares, respecto a la de los lactantes; *E. coli*

fue el microorganismo más común aislado, al igual que el resto de lo publicado, sin embargo observamos que existe un número de casos creciente para *K. oxytoca*.

Aunque por definición una bacteria productora de betalactamasas, sea resistente a cefalosporinas, se observa en los reportes de la literatura revisada, y nuestro propio estudio, que siguen siendo fármacos empleados en el manejo de estas infecciones, siendo principalmente el tratamiento empírico para la IVU en general, con requerimiento del escalamiento a carbapenémicos a la obtención del antibiograma, o en algunos casos incluso pudimos observar adecuada respuesta clínica, por lo que se decidió no modificar el manejo terapéutico con cefalosporinas.

Es bien sabido que los carbapenémicos se consideran el tratamiento más confiable para las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE; sin embargo su uso indiscriminado ha provocado el surgimiento de la resistencia antimicrobiana por estos gérmenes, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas, de tal modo que el mayor reto actual debe ser reservar el uso de los carbapenémicos para casos graves por este tipo de enterobacterias.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Wallaa A, Hassan S, Abdulrahman H. Et al. Urinary trac infection in children younger tan 5 years. Etiology and associated urological anomalies. Saudi Med J 2015 36 (4).
2. Otero R, Rodríguez E. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos nosocomiales. Enf Infec y Microbiol. 1999 May-Jun 9(3):116-32.
3. González N., Torales A., Gómez D. Infectología Clínica Pediátrica. 8ª ed. Eguiza L., Macías M., et al. México D.F.: Mac Graw Hill Interamericana editores, S.A. de C.V.; 2011. 1304 p.
4. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en mplicada en menores de 18 años en el primero y segundo nivel de atención, México: Secretaría de Salud; 2008. México: Secretaría de Salud; 2008. México: Secretaría de Salud; 2008.
5. Shaikh N, Morone NE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2008 abril 27 (4): 302-8
6. Saltigeral P, González N, Limón A. Clínicas Mexicanas de Pediatría, Infectología. 1ª ed. Camacho G, Vázquez M. México, D.F: Planeación y desarrollo editorial S.A. de C.V. ; 2016. 248 p.
7. Chander A., Shrestha C. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. BMC Research Notes. 2013 6; 487.
8. Al Yousef S., Younis S., Farrag E. et al. Clinical Laboratory Profile of Urinary tract infections Associated with Extended spectrum B-Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Annals of Clinical and Laboratory Science. 2016 46 (4).

9. Rezan T, Ilkay E., Et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL- producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:919–925. DOI 10.1007/s00467-009-1431-3
10. Madhi F, Jung C, Et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS ONE* (2018) 13(1): e0190910
11. Dotis J., Printza N., Et al. Urinary tract infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in children: a matched case control study. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 571-574
12. Khaldi A., Tifrit A., Et al Research of ESBL in Bacteria Responsible for Pediatric Urinary Tract Infection. *Journal of Microbiology Research* 2017, 7(4): 93-98. DOI: 10.5923/j.microbiology.20170704.02
13. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:260-6.
14. Degnan L., Milstoe A., Et al. Extended-Spectrum Beta- Lactamase bacteria From Urine Isolates in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(5):373–377.
15. Wragg R., Harris A., Et al. Extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing bacteria urinary tract infections and complex pediatric urology. *Journal of Pediatric Surgery* 52 (2017) 286–288

## 6. CRONOGRAMA ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>DIC-ENERO, 2017</i>				
Revisión por comité de ética		<i>FEBRERO, 2018</i>			
Recolección de datos			<i>FEBRERO-MARZO, 2018</i>		
Análisis de resultados				<i>ABRIL, 2018</i>	
Publicación de resultados					<i>MAYO, 2018</i>